

ANISLEY SUÁREZ OLIVA

TESIS DOCTORAL

2017

**SÍNTESIS DE INDOLES Y CARBAZOLES
FUNCIONALIZADOS: CATÁLISIS CON COMPLEJOS
DE Au(III) Y ÁCIDOS DE BRØNSTED**



UNIVERSIDAD DE BURGOS

Departamento de Química

Área de Química Orgánica



ROBERTO SANZ DIEZ, Catedrático de Química Orgánica del Departamento de Química de la Universidad de Burgos

INFORMA:

Que la presente Memoria titulada "Síntesis de Indoles y Carbazoles Funcionalizados: Catálisis con Complejos de Au(III) y Ácidos de Brønsted" ha sido realizada en el Departamento de Química de la Universidad de Burgos bajo su dirección, por la licenciada Anisley Suárez Oliva y autoriza su presentación para que sea calificada como Tesis Doctoral.

Burgos, Diciembre 2016

Fdo.: Roberto Sanz Diez

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, quisiera agradecer a mi director Roberto Sanz, por haberme dado la oportunidad de realizar esta tesis bajo su supervisión. Por el apoyo recibido durante este tiempo y por trasmitirme su pasión por la Síntesis Orgánica.

Agradezco a Manu y a Patricia su por su ayuda en mis *primeros pasos* en el laboratorio y por la colaboración en este trabajo. También a Marta, Pilar y Jacinto sus consejos y su colaboración.

A mis compañeros de laboratorios porque sin ellos esta etapa no hubiera sido lo mismo. A Estela, Ana, Rocío y Miri por lo bien que lo hemos pasado juntas, y por todo el apoyo en los momentos más difíciles. A Elsa y Andrea por su energía positiva y su optimismo. A Saúl, Danidoc y Rubén por hacerme reír. A Samu por sus consejos en la recta final. A los *pequeños* (Cintia, Claudia, Fernando, Noelia, Carlos, Marta y Sergio).

A Nuria por ser un ejemplo de optimismo y valentía para todos.

A Blanca y a María, por todo lo que me habéis apoyado este último año.

A mis amigos, en especial a Karina y Juan.

A Pepi, Carlos, Juankar y la tía Nines por tratarme siempre como una más de la familia.

A Vicente, por estar siempre a mi lado, por todo su apoyo y confianza y por toda su ayuda en los momentos más duros.

A mi familia, en especial a mi madre y a mi hermana por todo por su confianza, su infinita paciencia y su apoyo incondicional.

A mi madre.

The Oak Tree

by Johnny Ray Ryder Jr.

*A mighty wind blew night and day.
It stole the Oak Tree's leaves away.
Then snapped its boughs
and pulled its bark
until the Oak was tired and stark.
But still the Oak Tree held its ground
while other trees fell all around.
The weary wind gave up and spoke,
"How can you still be standing Oak?"
The Oak Tree said, I know that you
can break each branch of mine in two,
carry every leaf away,
shake my limbs and make me sway.
But I have roots stretched in the earth,
growing stronger since my birth.
You'll never touch them, for you see
they are the deepest part of me.
Until today, I wasn't sure
of just how much I could endure.
But now I've found with thanks to you,
I'm stronger than I ever knew.*

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

β -CD	β -ciclodextrina
AcOEt	Acetato de etilo
Alq	alquilo
Ar	arilo
BARAC	Biarilazaciclooctinona
Bn	bencilo
Boc:	<i>t</i> -butoxicarbonilo
CAN	Nitratoamóniocérico
Cat	catalizador genérico
Cat*	catalizador genérico quirál
COD	1,5-Ciclooctadieno
DBSA	Ácido dinitrobencenosulfónico
DCE:	1,2-dicloroetano
DCM	Diclorometano
DMF	Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
E ⁺	electrófilo genérico
H-mont	Montmorillonita ácida
HNTf ₂	Bistrifluorometanosulfinimida
IBX	Ácido 2-yodoxibenzoico
IPr	1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazol-2-ilideno
KHMDS	Hexametildisilazida de sodio
LDA	Diisopropilamiduro de litio
LiHMDS	Hexametildisilazida de litio
MS	tamiz molecular
NaBAR ₄	Tetrafenilborato sódico

NBS	<i>N</i> -bromosuccinimida
NMP	<i>N</i> -metil-2-pirrolidona
NuH	nucleófilo genérico
OTf	trifluorometanosulfonato
PPA	Ácido polifosfórico
PTSA	Ácido <i>p</i> -toluensulfónico
Py	Piridina
TBHP	<i>t</i> -butilhidroperóxido
TBF	Formiato de <i>t</i> -butilo
TEA	Trietanolamina
TFE	2,2,2-Trifluoroetanol
TfOH	Ácido triflico
THF	Tetrahidrofurano
TMS	trimetilsililo
TMSOTf	Trimethylsilyl trifluoromethanesulfonate
Ts	<i>p</i> -toluensulfonilo/ tosilo
US	ultrasonic sonication
XPhos	2-diciclohexilfosfino-2', 4', 6'-triisopropilbifenilo

I. INTRODUCCIÓN3

II. ANTECEDENTES GENERALES5

1. Indoles 3-funcionalizados: el indol como nucleófilo.....	7
1.1 Reacciones de indoles con alcoholes.....	8
1.1.1 Alcoholes benéficos	9
1.1.2 Alcoholes alíficos	10
1.1.3 Alcoholes propargílicos.....	11
1.2 Reacciones de indoles con aldehídos.....	12
1.2.1 Síntesis de 3,3'-bisindolilmetanos (3,3'-BIMs).....	13
1.2.2 Síntesis de 3-indolilmetanoles.....	15
1.3 Reacciones intramoleculares de indoles y alquinos catalizadas por complejos de Au(I) y Au(III)	18
1.3.1 Reactividad de 2 y 3-(but-3-ynil)-1 <i>H</i> -indoles: Síntesis de carbazoles	24
1.3.2 Reactividad de 3-propargilindoles	28
2. Indoles 3-funcionalizados: cationes indoleniminio	31
2.1 Reacciones de indol-3-il metanoles.....	32
2.2 Reacciones de 3-sulfonilindoles.....	33

III. DISCUSIÓN DE RESULTADOS 37

Capítulo 1 Reacciones de alquilación intramolecular de indoles con alcoholes catalizadas por ácidos de Brønsted.....39

1.1 Antecedentes: Reacciones intramoleculares de sustitución nucleofílica directa de alcoholes	39
iviv1.2 Objetivo	47
1.3 Discusión de Resultados.....	48
1.3.1 Síntesis de los indoles hidroxifuncionalizados de partida.....	48
1.3.2 Reacción de ciclación intramolecular de indoles con alcoholes catalizada por ácido de Brønsted.....	53
1.3.2.1 Síntesis de 5,10 dihidroindeno[1,2- <i>b</i>]indoles.....	53
1.3.2.2 Síntesis de 6,11-dihidro-5 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>]carbazoles.....	58
1.3.2.3 Síntesis de 6,11-dihidroindolo[1,2- <i>b</i>]isoquinolinas.....	60
1.4 Conclusiones	61

Capítulo 2 Síntesis de α -indolilcetonas funcionalizadas por sustitución nucleofílica de α -indolilaciloínas.....63

2.1 Antecedentes	63
2.2 Objetivo.....	69
2.3 Discusión de Resultados.....	69
2.3.1 Síntesis de las α -indolilaciloínas 18	69
2.3.2 Reacción de S _N directa de las aciloínas 18 catalizada por ácidos.....	70

2.3.2.1 Reacción de S _N directa de 18 con nucleófilos carbonados.....	71
2.3.2.1.1 Indoles como nucleófilos: Síntesis de 2,2-bis(indol-3-il)-1-ariletanonas asimétricas 21	71
2.3.2.1.2 Otros heteroarenos como nucleófilos.....	74
2.3.2.1.3 Acetilacetona como nucleófilo.....	75
2.3.2.1.4 Otros compuestos 1,3-dicarbonílicos como nucleófilos.....	76
2.3.2.1.5 Otros nucleofilos carbonados.....	80
2.3.2.2 Reacción de S _N de aciloinas 18 con nucleófilos heteroatómicos.....	80
2.3.2.2.1 Alcoholes como nucleófilos.....	80
2.3.2.2.2 Tiofenoles como nucleófilos.....	81
2.3.2.2.3 Aminas como nucleófilos.....	82
2.3.3 Aplicaciones sintéticas de las α-indolilcetonas preparadas.....	84
2.3.3.1 Síntesis de derivados del triptofol.....	84
2.3.3.2 Síntesis de furanilindoles.....	86
2.4 Conclusiones.....	89
Capítulo 3 Síntesis de benzo[b]carbazoles por reacción de indoles con acetales de benzaldehído o-hidroxialquil funcionalizados	91
3.1 Antecedentes.....	91
3.2. Objetivo	99
3.3 Discusión de resultados	99
3.3.1 Síntesis de los hidroxiacetales de partida 32	99
3.3.2 Estudio de la reactividad de los acetales hidroxialquil funcionalizados con indoles.....	103
3.3.2.1 Pruebas preliminares.....	103
3.3.2.2 Mecanismo de formación del carbazol 41 , el isobenzofurano 42 y el 3,3'-BIM 43	104
3.3.2.3 Optimización de las condiciones de reacción.....	107
3.3.2.4 Alcance de la reacción: Síntesis de los benzo[b]carbazoles 41	108
3.3.2.5 Reactividad de los acetales de 5-metoxibenzaldehído 2-hidroxialquil funcionalizados 33 con indoles.....	111
3.3.2.6 Reacciones de los dietilacetales de o-(hidroxialquil)benzaldehído con grupos hidroxilo terciarios 32m-t	114
3.3.2.7 Síntesis de heteroaril[b]carbazoles.....	117
3.4 Conclusiones.....	119
Capítulo 4 Reacciones de alquinoles α-indolilmetil funcionalizados catalizadas por complejos de Au(III)	121
Introducción.....	121
4.1 Estudio de la reactividad de alquinoles α-bisindolilmetil sustituidos en presencia de catalizadores de Au(III)	123
4.1.1 Objetivo.....	123
4.1.2 Discusión de Resultados.....	124

4.1.2.1 Síntesis de los alcoholes propargílicos α -bisindol-3-yl-metil sustituidos 53	124
4.1.2.2 Reacciones de los alquinoles propargílicos α -bisindolilmetil sustituidos 53 frente a complejos de Au(III).....	126
4.1.2.2.1 Pruebas preliminares y optimización.....	126
4.1.2.2.2 Propuesta mecanística.....	129
4.1.2.2.3 Evaluación del alcance de la reacción.....	130
4.1.2.2.4 Cálculos teóricos.....	134
4.2 Reacciones de yodociclación de alquinoles α -bisindolilmetil sustituidos...	137
4.2.1 Antecedentes	138
4.2.2 Objetivo	143
4.2.3 Síntesis de 1-indolil-3-yodocarbazoles.....	144
4.2.3.1 Pruebas preliminares y evaluación inicial del alcance de la reacción.....	144
4.2.3.2 Propuesta mecanística.....	146
4.3 Reactividad de alquinoles α -tioalquil funcionalizados frente a catalizadores de Au(III).....	137
4.3.1 Antecedentes	147
4.3.2 Objetivo.....	152
4.3.3 Discusión de Resultados.....	153
4.3.3.1 Síntesis de alquinoles propargílicos α -ariltioalquilfuncionalizados 59	153
4.3.3.2 Síntesis de los indol-3-il-1,2-dioles 60	154
4.3.3.3 Estudio de la reactividad de los alquinoles propargílicos α -tioalquil funcionalizados 59	154
4.3.3.4 Propuesta mecanística.....	156
4.3.3.5 Reacción de los 1,2-dioles propargílicos 60 y tiofenoles catalizada por complejos de Au(III).....	156
4.3.3.6 Propuesta mecanística.....	159
4.4 Conclusiones	160

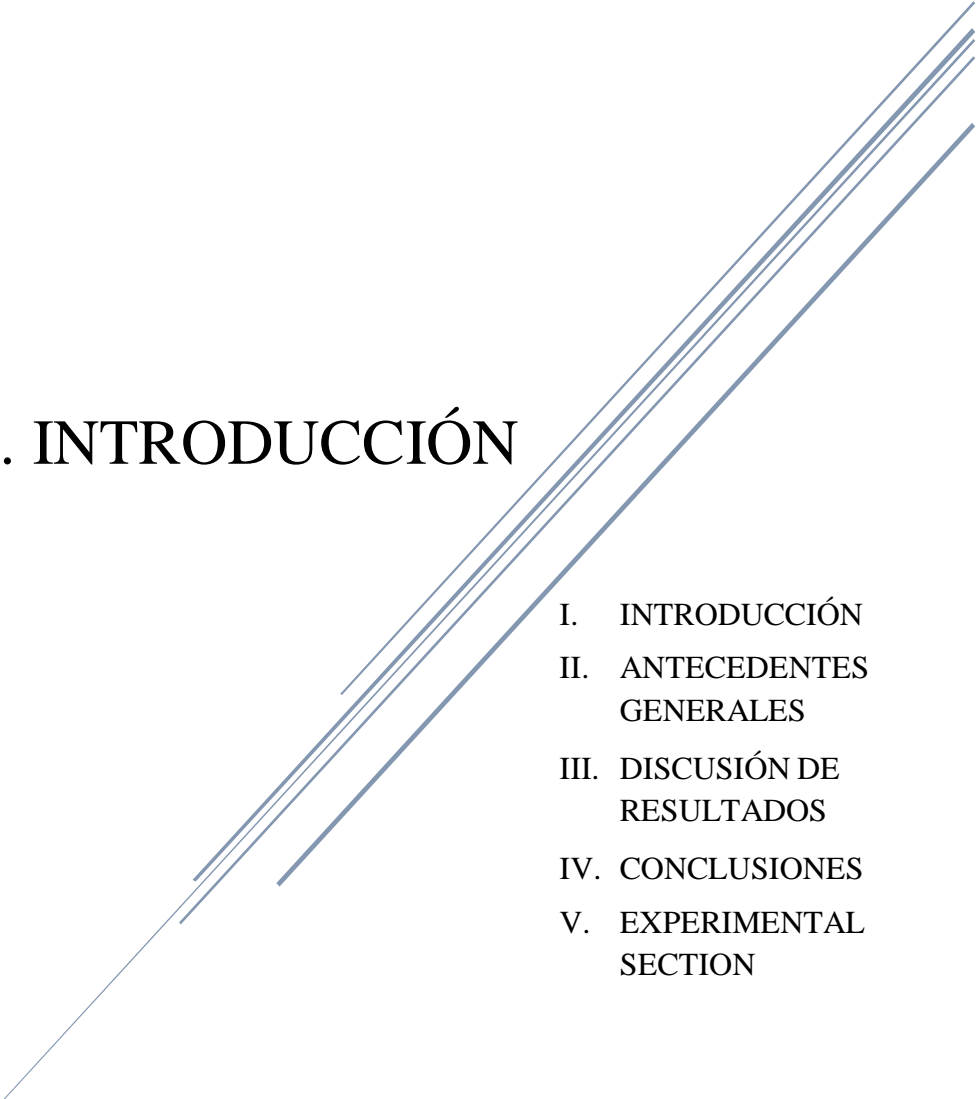
IV. CONCLUSIONES.....163

V. EXPERIMENTAL SECTION 165

0. General Information.....	167
1. Synthesis of Fused Polycyclic Indoles.....	169
1.1 Preparation of Starting Materials	169
1.1.1. Synthesis of Indole Derivatives 1-4	169
1.1.2. Synthesis of Indole Derivatives 7, 9, 10	169
1.1.3 Syntesis of Alcohol Derivatives 5, 6, 11, and 12	171
1.1.4 Synthesis of Alcohol Derivatives 8	171
1.2 Synthesis of Polycyclic Adducts 13-17	180

2 Synthesis of α -Indolylketones.....	193
2.1 Synthesis of α -Indolylaciloin 18a-e	193
2.2 Synthesis of α -(Indol-3-yl) Carbonyl Compounds 21	193
2.3 Synthesis of α -(Indol-3-yl) Carbonyl Compounds 23	198
2.4 Synthesis of Tricarbonyl Compounds 25	200
2.5 Synthesis of Furanylindoles 26	204
2.6 Synthesis of α -(Trimethoxyphenyl) Carbonyl Compound 27a	206
2.7 Synthesis of α -(Indol-3-yl) Carbonyl Compounds 28	206
2.8. Synthesis of α -(Indol-3-yl) Carbonyl Compounds 29	210
2.9 Synthesis of Tryptophol Derivatives 30	211
3. Synthesis of Benzo[<i>b</i>]carbazoles and Heteroaryl[<i>b</i>]carbazoles.....	213
3.1 Preparation of Starting Materials	213
3.1.1 Synthesis of acetals 31b , 34	213
3.1.2 Synthesis of acetals 36a-d	213
3.1.3 Synthesis of hydroxy-functionalized acetals 32 , 33 , 35a , 38 and/or cyclic acetals 32' , 33' and 35b	215
3.1.4 Synthesis of hydroxy-functionalized acetals 36a , 37 , 40 and/or cyclic acetals.....	224
3.2 Synthesis of Benzo[<i>b</i>]carbazoles and Heteroaryl[<i>b</i>]carbazoles 41 , 44 , 45-51	225
4. Synthesis of 1-Indol-3-ylcarbazoles and α -Indol-3-yl- α -alkenylacetophenones	240
4.1 Synthesis of 1-Indol-3-ylcarbazol.....	240
4.1.1. Synthesis of α,α -Bis(indol-3-yl) Ketones 52	240
4.1.2 Synthesis of Alcohols 53a-k and 54	240
4.1.3 Synthesis of 1-Indol-3-ylcarbazoles 55 and 56	246
4.2. Synthesis of 3-Iodocarbazoles 57	252
4.3 Synthesis of α -Indolil- α -alkenylacetophenones	254
4.3.1 Synthesis of Starting Alcohol 59a-d	254
4.3.2 Synthesis of 1,2-Diols 60a-c	256
4.3.3 Synthesis of α -Indolil- α -alkenylacetophenones 61a-c	258
4.3.4 Synthesis of α -Indolil- α -alkenylacetophenones 61f-j	259

I. INTRODUCCIÓN

- 
- I. INTRODUCCIÓN
 - II. ANTECEDENTES
GENERALES
 - III. DISCUSIÓN DE
RESULTADOS
 - IV. CONCLUSIONES
 - V. EXPERIMENTAL
SECTION

El indol, nombre común que recibe el benzo[*b*]pirrol, es un compuesto aromático que fue aislado en 1869 y cuya estructura fue propuesta por Adolf von Baeyer. Desde entonces el indol se ha convertido en una “estructura privilegiada” y ha sido objeto de estudio en varios campos entre los que cabe destacar la industria farmacéutica, perfumería y ciencia de materiales, entre otros. La amplia variedad de aplicaciones que presentan los derivados indólicos justifica la acepción “*The Lord of the Rings*” de los compuestos aromáticos que se ha dado al indol. En la década de los 50, el empleo del alcaloide *Reserpina* como primera droga en tratamientos de enfermedades del sistema nervioso central, tales como la ansiedad y otros desórdenes mentales, hizo que la química del indol se convirtiera en uno de los grandes campos de investigación para los químicos. Así, en la década de los 60, se descubrieron las propiedades antitumorales de la *Vincristina*. Posteriormente otros alcaloides con esqueleto indólico han sido empleados como antiinflamatorios y en tratamientos de diferentes enfermedades del sistema nervioso central.*

Además, derivados indólicos tales como carbazoles y benzocarbazoles también presentan importantes propiedades biológicas y farmacéuticas, así como múltiples aplicaciones en ciencia de materiales derivadas de sus propiedades ópticas y electrónicas.†

Por otra parte, el desarrollo de nuevos sistemas catalíticos para la reacción de sustitución nucleofílica directa de alcoholes ha sido un campo de gran interés durante la última década en Síntesis Orgánica. Para este tipo de procesos nuestro grupo ha sido pionero en el empleo como catalizador de un ácido de Brønsted sencillo, barato, y benigno para el medio ambiente tal como el ácido *p*-toluensulfónico (PTSA), que evita el uso de especias metálicas caras y/o tóxicas. Esta metodología podría ser considerada como un proceso ideal ya que en la reacción se libera agua como único subproducto.‡

Asimismo, la catálisis con complejos de oro ha emergido en los últimos años como una herramienta muy potente para la síntesis de una gran variedad de estructuras difícilmente accesibles por metodologías convencionales. La gran quimioselectividad que presentan estos catalizadores hacia carbonos insaturados los hace compatibles con una amplia variedad de grupos funcionales. En este

* M. Bandini, A. Eicholzer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 9608–9644.

† (a) A. W. Schmidt, K. R. Reddy, H.–J. Knölker, *Chem. Rev.* **2012**, 112, 3193–3328. (b) J. Roy, A. K. Jana, D. Mal, *Tetrahedron* **2012**, 68, 6099–6121.

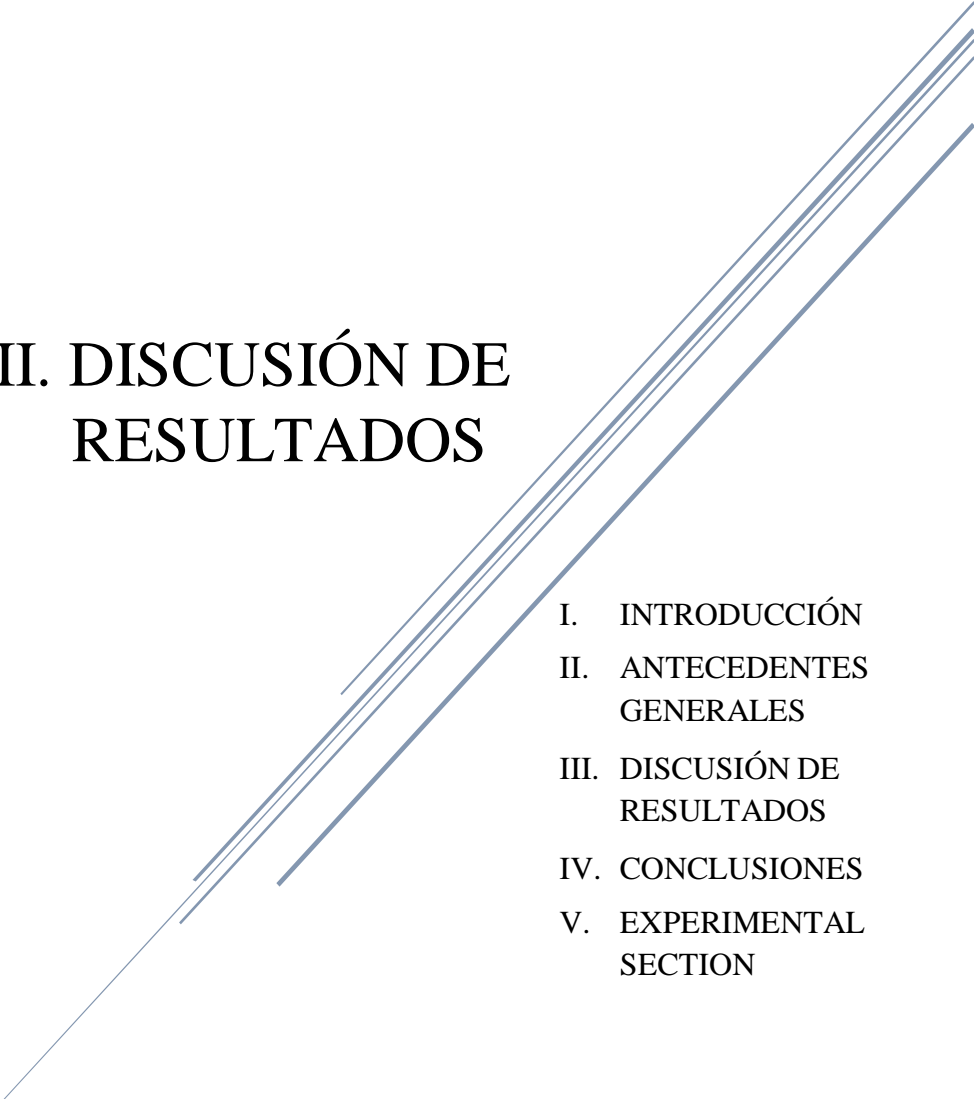
‡ (a) D. Miguel, *Tesis Doctoral*, Universidad de Burgos, **2009**. (b) A. Martínez, *Tesis Doctoral*, Universidad de Burgos, **2010**.

campo, nuestro grupo ha estudiado en profundidad la reactividad de *o*-(alquinil)estirenos y 3-propargilindoles.[§]

Los resultados experimentales que se recogen en esta Memoria, y que tienen que ver con ambas líneas de investigación de nuestro grupo, se han organizado en cuatro capítulos. Los tres primeros, se centran en el empleo de PTSA como catalizador en la síntesis de estructuras con esqueleto indólico: compuestos policíclicos fusionados con el indol, α -indolilcetonas- α -funcionalizadas, y benzo[*b*]carbazoles. Por su parte, en el capítulo 4 se emplean catalizadores de Au(III) en la síntesis de 1-indolilcarbazoles a partir de sustratos fácilmente accesibles. Antes de pasar a discutir los resultados obtenidos se ha hecho una revisión de aquellos aspectos de la química del indol más directamente relacionados con nuestros resultados.

[§] (a) A. M. Sanjuán, *Tesis Doctoral*, Universidad de Burgos, **2015**. (b) E. Álvarez, *Tesis Doctoral*, Universidad de Burgos, **2016**.

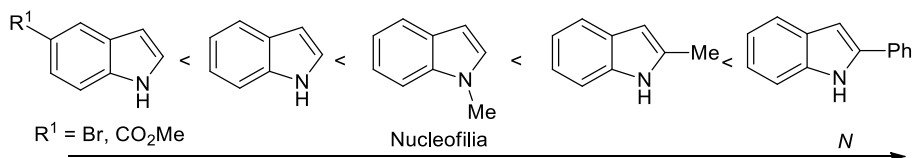
II. ANTECEDENTES GENERALES

- 
- I. INTRODUCCIÓN
 - II. ANTECEDENTES
GENERALES
 - III. DISCUSIÓN DE
RESULTADOS
 - IV. CONCLUSIONES
 - V. EXPERIMENTAL
SECTION

1. Indoles 3-funcionalizados: el indol como nucleófilo

El indol es un heterociclo π -excedente, característica que determina gran parte de su reactividad. Normalmente se emplea como nucleófilo en reacciones tipo Michael con sustratos α,β -insaturados, reacciones de adición a aldehídos, cetonas, e iminas, y en reacciones de apertura de epóxidos, entre otras. Esta elevada nucleofilia se debe a que el par de electrones del átomo de nitrógeno se encuentra conjugado con el sistema π del anillo aromático, lo que trae como consecuencia que el C-3 del indol reaccione con electrófilos más rápidamente que la mayoría de los derivados del benceno. El C-2 del indol también posee carácter nucleofílico, sin embargo, esta posición sólo interviene cuando la posición C-3 del anillo está bloqueada.

La reactividad del indol como nucleófilo puede ser expresada mediante su parámetro de nucleofilia N . En este sentido, Mayr y col. han estudiado la reactividad de varios indoles con diferentes modelos de sustitución frente a diarilcarbocationes.¹ Parte de las conclusiones a las que se llega en este trabajo se resumen en el Esquema A.1.



Esquema A.1

En este apartado de Antecedentes Generales se ha hecho una revisión bibliográfica de algunas de las metodologías que emplean el indol como nucleófilo y que permiten su funcionalización por la posición 3. La discusión se ha centrado en tres apartados, por ser los que están más directamente relacionados con el trabajo de investigación que se describirá en esta Memoria:

- Reacciones catalíticas de alquilación Friedel–Crafts (F.–C.) de indoles con alcoholes como agentes alquilantes.
- Reacciones de alquilación F.–C. de indoles empleando aldehídos como agentes alquilantes.
- Reacciones intramoleculares de indoles y alquinos catalizadas por complejos de oro.

¹ S. Lakhdar, M. Westermaier, F. Terrier, R. Goumont, T. Boubaker, A.-R. Ofial, H. Mayr, *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 9088–9095.

1.1 Reacciones de indoles con alcoholes

La funcionalización regioselectiva del anillo indólico en posición C-3 sigue siendo uno de los grandes retos de la Síntesis Orgánica debido a la presencia de este modelo de sustitución en una gran variedad de productos naturales o sintéticos empleados en la industria farmacéutica y que presentan actividad biológica. En este sentido, la reacción de alquilación F.-C. de indoles con alcoholes es una de las metodologías más potentes.

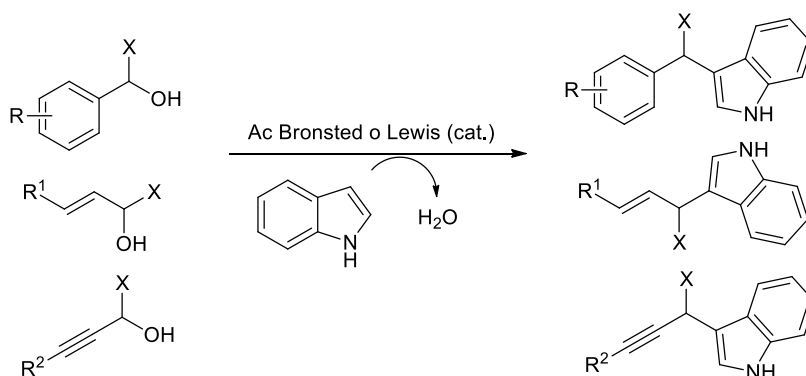
Desde el punto de vista de la Química Verde este proceso puede ser considerado como ideal ya que en principio se genera agua como único subproducto. Además, la alta disponibilidad de los alcoholes, así como la facilidad con la que se preparan, hace de esta reacción una opción especialmente atractiva desde el punto de vista sintético. Sin embargo, la baja capacidad que presenta el grupo hidroxilo como grupo saliente² hacía que fuera necesario el empleo de cantidades estequiométricas³ de catalizadores ácidos y/o condiciones drásticas de reacción, además de grandes excesos de aditivos. Afortunadamente, a lo largo de estos últimos años estos problemas han quedado resueltos mediante el uso de alcoholes π -activados y catalizadores basados en especies metálicas o ácidos de Brønsted.⁴

Los alcoholes π -activados son aquellos que poseen un sistema π en el carbono adyacente al grupo hidroxilo. Este tipo de alcoholes generalmente reaccionan mediante un mecanismo tipo S_N1 a través de un intermedio carbocatiónico estabilizado, generado por la activación directa del grupo hidroxilo por parte del catalizador. Además, estos sustratos no poseen generalmente átomos de hidrógenos en posición β al grupo hidroxilo y, por lo tanto, no compiten procesos de eliminación. En los casos en los que se encuentra otro sistema aromático en posición α al grupo hidroxilo ($X = Ar$), la reactividad del alcohol se ve incrementada (Esquema A.2).

² R. Bohlmann, *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol 6 (Ed: B.-M. Trost, I. Fleming), Pergamon Press, New York, **1991**, Cap. 1.7.

³ (a) K.-M. Nicholas, M. Mulvaney, M. Bayer, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 2508–2510. (b) K.-M. Nicholas, *Acc. Chem. Res.* **1987**, *20*, 207–214. (c) A.-J.-M. Caffyn, K.-M. Nicholas, *Comprehensive Organic Synthesis II*, Vol. 12 (Ed: E.-W. Abel, G. A. Stone, G. Wilkinson), Pergamon Press, New York, **1995**, Cap 7.1. (d) T.-J.-J. Müller, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 2021–2033. (e) B.-J. Teobald, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 4133–4170.

⁴ (a) M. Bandini, M. Tragni, *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 1501–1507. (b) E. Emer, R. Sinisi, M. Guiteras-Capdevila, D. Petruzzello, F. De Vincentiis, P. G. Cozzi, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 647–666. (c) L. Chen, X. Ping-Yin, C. Hong-Wang, J. Zhou, *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 6033–6048. (d) M. Dryzhakov, E. Richmond, J. Moran, *Synthesis* **2016**, *48*, 935–959.



Esquema A.2

1.1.1 Alcoholes bencílicos

La funcionalización selectiva del C-3 del indol mediante la reacción F.-C. con alcoholes bencílicos se ha llevado a cabo en presencia de catalizadores ácidos, tanto de Brønsted como de Lewis. En los últimos años, los esfuerzos en este campo se han centrado en el desarrollo de catalizadores más eficientes, baratos y benignos para el medio ambiente. En la Tabla A.1 se muestra algunos de los catalizadores y condiciones de reacción descritos en la bibliografía.

Tabla A.1 Reacción de indoles y alcoholes bencílicos catalizada por ácidos

Cat. (mol%)	Disolvente	T (°C)	Rto. (%)	Ref.
H-Mont	<i>n</i> -Heptano	100	70–99	5
DBSA (10)	H ₂ O	80	75–95	6
InCl ₃	Tolueno	80–100	61–95	7
NaAuCl ₄ ·2H ₂ O (2)	H ₂ O	80	50–95	8

⁵ K. Motokura, N. Nakagiri, T. Mizugaki, K. Ebitani, K. Kaneda, *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 6006–6015.

⁶ Y.-L. Liu, L. Liu, Y.-L. Wang, Y.-C. Han, D. Wang, Y.-J. Chen, *Org. Lett.* **2007**, 9, 311–314.

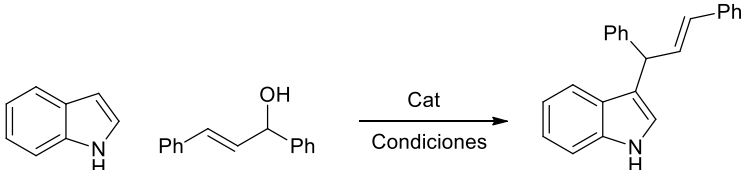
⁷ M. Yasuda, T. Somyo, A. Baba, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 793–796.

⁸ H. Hikawa, H. Suzuki, I. Azumaya, *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 12128–12135.

1.1.2 Alcoholes alílicos

El empleo de alcoholes alílicos como agentes alquilantes en la funcionalización regioselectiva de indoles se ha llevado a cabo en presencia de catalizadores ácidos de Lewis tales como FeCl_3 ó AuCl_3 . Posteriormente, avances en este campo se centraron en la búsqueda de catalizadores menos tóxicos y más baratos (Tabla A.2).

Tabla A.2 Reacción de indoles y alcoholes alílicos catalizada por ácidos



Cat. (mol%)	Disolvente	t [h] (T [°C])	Rto. (%)	Ref.
InCl_3 (5)	Tolueno	6 (80)	64	9
InBr_3 (10)	DCE	0.5 (t.a.)	91	10
PTSA (5)	CH_2Cl_2	2 (50)	95	11
FeCl_3 (10)	MeNO_2	1 (55)	58	12
AuCl_3 (5)	CH_2Cl_2	(t.a.)	95	13

En este campo, nuestro grupo de investigación ha hecho aportaciones significativas. Así, en 2006 se describió por primera vez que una cantidad catalítica de un ácido de Brønsted sencillo y comercial como el ácido *p*-toluensulfónico (PTSA) era capaz de activar alcoholes alílicos secundarios frente a indoles como nucleófilos, generando los correspondientes productos alquilados con muy buenos rendimientos. La reacción transcurre de manera totalmente regioselectiva en el C-3 del indol no habiéndose observado su correspondiente producto de *N*- ó C-2 sustitución (Esquema A.3).¹⁴

⁹ M. Yasuda, T. Somyo, A. Baba, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 118, 807–810.

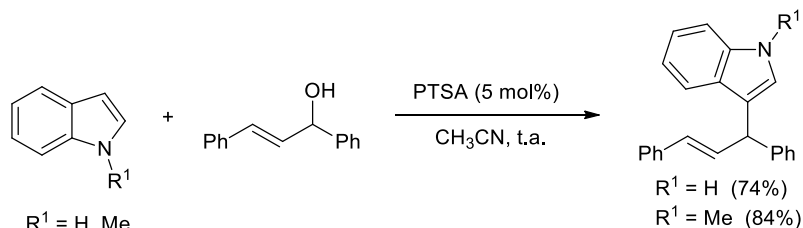
¹⁰ J.-S. Yadav, B.-V.-S. Reddy, A. Aravind, G.-K Kumar, *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 6117–6120.

¹¹ J. Le Bras, J. Muzart, *Tetrahedron* **2007**, 63, 7942–7948.

¹² U. Jana, S. Maiti, S. Biswas, *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 7160–7163.

¹³ W. Rao, P.-W.-H. Chan, *Org. Biomol. Chem.* **2008**, 6, 2426–2433.

¹⁴ (a) R. Sanz, A. Martínez, J.-M. Álvarez-Gutiérrez, F. Rodríguez, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 1383–1386. (b) R. Sanz, A. Martínez, D. Miguel, J.-M. Álvarez, F. Rodríguez, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, 348, 1841–1845. (c) R. Sanz, D. Miguel, J.-M. Álvarez, F. Rodríguez, *Synlett* **2008**, 975–978. (d) R. Sanz, M. Gohain, D. Miguel, A. Martínez, F. Rodríguez, *Synlett* **2009**, 1985–1989. (e) R. Sanz, D. Miguel, A. Martínez, M. Gohain, P. García, M.-A. Fernández, E. Álvarez, F. Rodríguez, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 7027–7039.



Esquema A.3

1.1.3 Alcoholes propargílicos

La reacción F.-C. de indoles con alcoholes propargílicos es una metodología eficiente para acceder a 3-propargilindoles, estructuras empleadas con frecuencia en la obtención de sustratos más complejos de gran interés sintético. Esta reacción se ha llevado a cabo en presencia de una amplia variedad de ácidos de Lewis (Tabla A.3).

Tabla A.3 Reacciones de indoles y alcoholes propargílicos catalizada por ácidos

Cat. (mol%)	Disolvente	T (°C)	Rto. (%)	Ref.
InBr ₃ (10)	DCE	t.a.	86–91	15
FeCl ₃ (10)	MeNO ₂	t.a.	56–95	16
Cu(OTf) ₂ (10)	CH ₂ Cl ₂	t.a.	37–93	17
Al(OTf) ₃ (2)	MeCN	85	54–94	18
Sc(OTf) ₃ (1)	DCE	80	85–90	19
I ₂ (5)	MeCN	–10	87–95	20

¹⁵ B.-V.-S. Reddy, K.-V.-R. Rao, G.-G.-K.-S. Kumar, J. S. Yadav, *Synthesis* **2007**, 3205–3210.

¹⁶ S. Maiti, S. Biswas, U. Jana, *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 7160–7163.

¹⁷ L. Zhang, Y. Zhu, G. Yin, P. Lu, Y. Wang, *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 9510–9520.

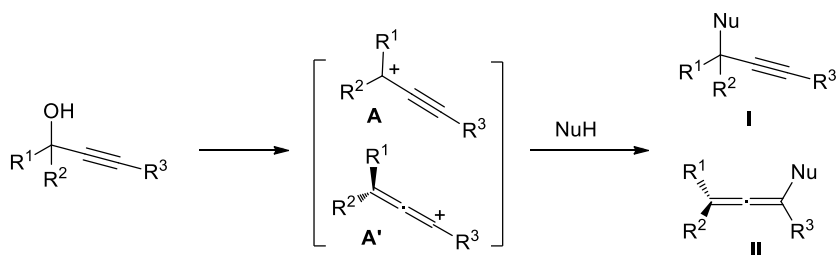
¹⁸ M. Gohain, C. Marais, B.-C.-B. Bezuidenhoudt, *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 4704–4707.

¹⁹ B.-V.-S. Reddy, T.-S. Rao, K.-V.-R. Rao, G.-G.-K.-S. Kumar, J.-S. Yadav, *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 5573–5576.

²⁰ D.-C. Bhunia, P. Sreedhar, S.-S. Mandal, J.-S.-S. Reddy, P. Srihari, *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 8120–8124.

Otra estrategia más económica y libre de metales ha sido la descrita por nuestro grupo al emplear un ácido orgánico sencillo (PTSA) como catalizador y MeCN como disolvente. Esta metodología permitió obtener una gran variedad de indoles C-3 propargilados con rendimientos entre moderados y buenos.^{14a,c-e}

En presencia de ácidos de Brønsted o de Lewis, los alcoholes propargílicos experimentan la eliminación de una molécula de agua dando lugar al intermedio catiónico **A** que está en resonancia con **A'** (Esquema A.4). De este modo, la formación de los productos finales **I** ó **II** podría explicarse mediante el ataque del nucleófilo al intermedio **A** (mecanismo S_N), o bien sobre el intermedio **A'** (mecanismo S_N') dando lugar a alenos. La regioquímica de este proceso (S_N vs S_N') depende de varios factores como los sustituyentes que posee el alcohol propargílico y el tipo de catalizador, así como de la naturaleza del nucleófilo empleado (Esquema A.4).

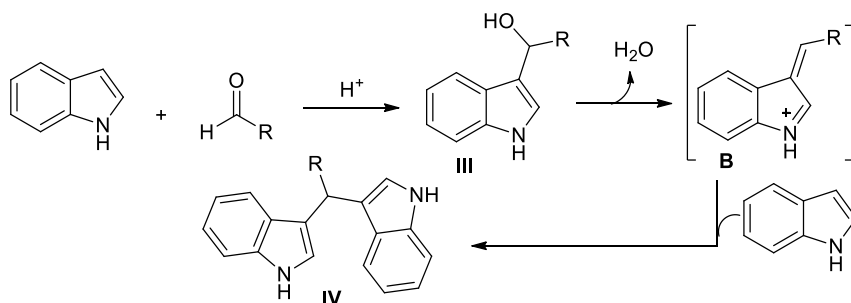


Esquema A.4

1.2 Reacciones de indoles con aldehídos

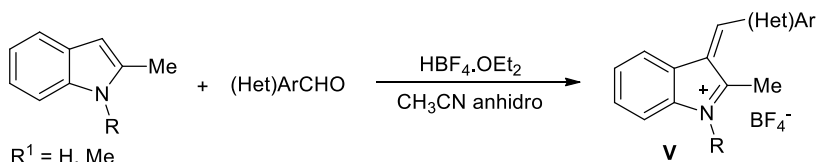
Los aldehídos también pueden ser empleados como agentes alquilantes en la reacción de alquilación F.-C. con indoles. Dado su elevado carácter nucleofílico, los indoles son capaces de reaccionar de manera muy rápida con aldehídos en presencia de una gran variedad de catalizadores ácidos de Lewis o de Brønsted.²¹ En estos casos, una primera reacción F.-C. entre el indol y el aldehído da lugar a un 3-indolilmetanol intermedio **III**. Este intermedio es inestable en medio ácido y experimenta la eliminación de una molécula de agua conduciendo al intermedio de tipo alquilideniminio **B**. Posteriormente, una adición tipo Michael de otra molécula de indol sobre **B** conduciría a la formación del 3,3'-bisindolilmetano (3,3'-BIM) **IV** (Esquema A.5).

²¹ Revisiones: (a) M. Shiri, M. Ali, H. Gerhardous, Z. Tanbakouchian, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 2250–2293. (b) P.-J. Praveen, P.-S. Parameswaran, M.-S. Majik, *Synthesis* **2015**, *47*, 1827–1837.



Esquema A.5

El intermediario **B** del Esquema A.5 es una especie catiónica y muy reactiva que una vez generada reacciona rápidamente con nucleófilos, para dar productos finales análogos a **IV**. A pesar de esta elevada reactividad, el empleo de ácido tetrafluorobórico en la reacción F.-C. de indoles y aldehídos ha permitido aislar estos intermediarios como tetrafluoroboratos (Esquema A.6).²² La reacción se puede llevar a cabo en presencia de una gran variedad de aldehídos (hetero)aromáticos con sustituyentes tanto electrón-dadores como atractores y los correspondientes tetrafluoroboratos de alquilideniminio **V** se aíslan con muy buenos rendimientos.



Esquema A.6

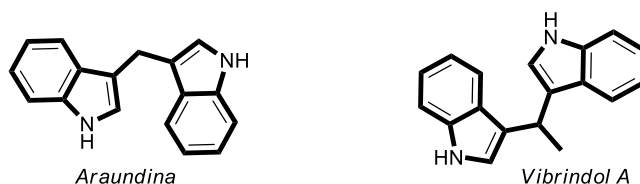
1.2.1 Síntesis de 3,3'-bisindolilmetanos (3,3'-BIMs)

Los BIMs son una clase de estructuras presentes en la naturaleza que han sido aisladas generalmente de fuentes terrestres o marinas.²³ Existe una gran variedad de BIMs con importantes actividades farmacológicas²⁴ como por ejemplo la *Araundina*, que posee actividad carcinogénica, y el *Vibrindol A*, que posee actividad antibacteriana (Esquema A.7).

²² M. Barbero, R. Buscaino, S. Cadamuro, S. Dughera, A. Gualandi, D. Marabello, P.-G. Cozzi, *J. Org. Chem.* **2015**, 80, 4791–4796.

²³ T.-R. Garbe, M. Kobayashi, N. Shimizu, N. Takesue, M. Ozawa, H. Yukawa, *J. Nat. Prod.* **2000**, 63, 596–598.

²⁴ P. Diana, A. Carbone, P. Baraja, A. Montalbano, A. Martorana, G. Dattolo, O. Gai, L.-D. Via, G. Cirrincione, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, 17, 2342–2346.



Esquema A.7

Como se ha comentado, la reacción de formación de los BIMs puede ser catalizada por una gran variedad de catalizadores ácidos, tanto de Lewis como de Brønsted, y puede ser llevada a cabo en medios de reacción convencionales o alternativos. Como consecuencia del aumento de la demanda de procesos medioambientalmente benignos, a lo largo de los últimos años se ha profundizado en la búsqueda de catalizadores más eficientes. En la Tabla A.4 se muestran algunos de los ejemplos más representativos.

Tabla A.4 Reacción de indoles y aldehídos catalizada por ácidos

Cat. (mol%)	R	Disolvente	t [h]	T [°C]	Rto. (%)	Ref.
CuBr ₂ (5)	Ph	CH ₃ CN	0,4 (t.a.)		95	25
H ₂ SO ₄	Ph	CH ₃ CN	12 (t.a.)		99	26
NaBAR ^F ₄ (0,2)	Ph	H ₂ O	5 (30)		99	27
H ₂ NSO ₃ (50)	Ph	MeOH	3 (t.a.)		90	28
CeCl ₃ ·7H ₂ O–NaI–SiO ₂	Alq	–	2-7		85-97	29
La(NO ₃) ₃ ·6H ₂ O	Ar	–	0,5-1		96-99	30
Cu(BF ₄) ₂ ·SiO ₂	Ar	CH ₂ Cl ₂	0,5-2 (80)		89-99	31
InCl ₃	Ar	CH ₃ CN	4-10 (ta)		73-96	32
CuBr ₂	Ar	CH ₃ CN	0,5-1 (t.a.)		35-95	33

²⁵ L.-P. Mo, Z.-C. Ma, Z.-H. Zhang, *Synth. Commun.* **2005**, 35, 1997–2004.

²⁶ B. Ke, Y. Qin, Y. Wang, F. Wang, *Synth. Commun.* **2005**, 35, 1209–1212.

²⁷ B.-S. Liao, J.-T. Chen, S.T. Liu, *Synthesis* **2007**, 3125–3128.

²⁸ W.-J. Liu, X.-F. Lin, J. Wang, G.-L. Li, Y.-G. Wang, *Synth. Commun.* **2005**, 35, 2765–2769.

²⁹ G. Bartoli, M. Bosco, G. Foglia, A. Giuliani, E. Marcantoni, L. Sambri, *Synthesis* **2004**, 895–900.

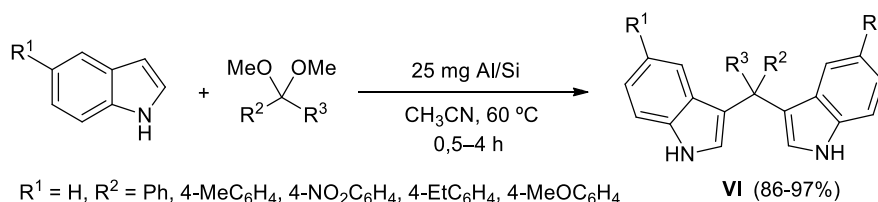
³⁰ J.-J. Paul-Selvam, M. Srinivasulu, V. Suresh, S. Malla-Reddy, Y. Venkateswarlu, *Synth. Commun.* **2008**, 38, 1760–1767.

³¹ G.-A. Meshram, V.-D. Patil, *Synth. Commun.* **2010**, 40, 29–38.

³² G. Babu, N. Sridhar, P.-T. Perumal, *Synth. Commun.* **2000**, 30, 1609–1614.

³³ L.-P. Mo, Z.-C. Ma, Z.-H. Zhang, *Synth. Commun.* **2005**, 35, 1997–2004.

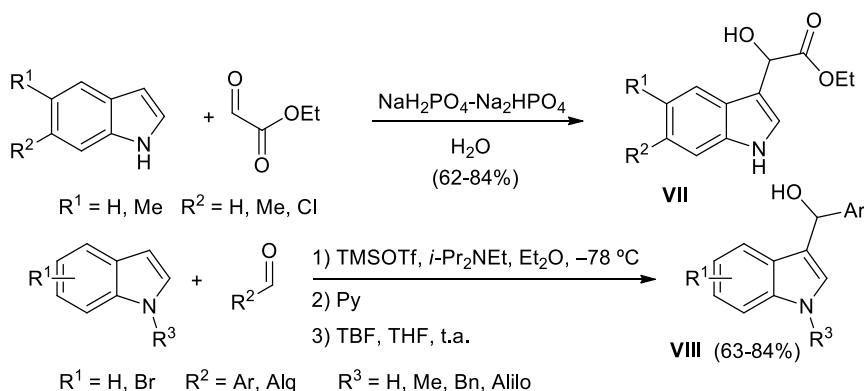
Los aldehídos protegidos en forma de acetales también son capaces de reaccionar con indoles en presencia de catalizadores ácidos para dar 3,3'-BIMs, aunque en la bibliografía existen muy pocos ejemplos que describen el uso de acetales como agentes alquilantes de indoles. En este sentido Graham y col. describieron la reacción de indoles y acetales empleando un aluminio-silicato como catalizador (Esquema A.8).³⁴ La reacción permitió aislar los bisindoles **VI** con buenos rendimientos cuando se emplearon acetales aromáticos ó alifáticos.



Esquema A.8

1.2.2 Síntesis de 3-indolilmetanoles

Los 3-indolilmetanoles son intermedios muy versátiles para la funcionalización selectiva de indoles en posición C-3. Su elevada reactividad en medio ácido hace que sea difícil aislarlos a partir de la reacción directa de indoles y aldehídos. Sin embargo, bajo condiciones ligeramente básicas ha sido posible obtener los 3-indolilmetanoles **VII** y **VIII** con buenos rendimientos (Esquema A.9).^{35,36}



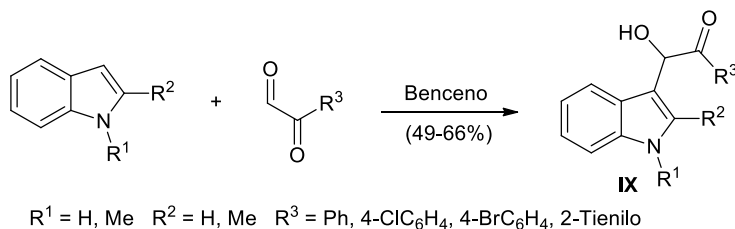
Esquema A.9

³⁴ T.-M. Kubczyk, S.-M. Williams, J.-R. Kean, T.-E. Davies, S.-H. Taylor, A.-E. Graham, *Green Chem.* **2011**, 13, 2320–2325.

³⁵ W. Zhuang, K.-A. Jørgensen, *Chem. Commun.* **2002**, 1336–1337.

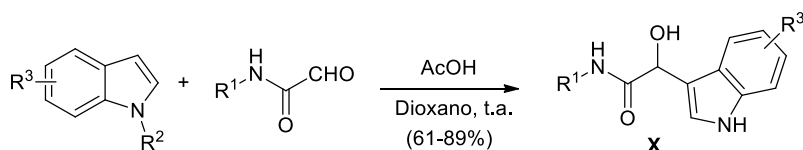
³⁶ C. Wade-Downey, C.-D. Poff, A.-N. Nizinski, *J. Org. Chem.* **2015**, 80, 10364–10369.

Otra alternativa que permite el acceso a 3-indolilmetanoles funcionalizados con un grupo carbonilo adicional, a partir de indoles y aldehídos consiste en hacer reaccionar diferentes indoles con una variedad de arilglioxales en benceno como disolvente. La reacción permite aislar las α -indolilaciloínas **IX** con rendimientos moderados.³⁷ Posteriormente, en el contexto de la búsqueda de medios de reacción medioambientalmente benignos y condiciones de reacción más suaves, esta misma reacción fue descrita en agua, dando lugar a las mismas α -indolilaciloínas **IX** con rendimientos excelentes (89-97%) (Esquema A.10).³⁸



Esquema A.10

Más recientemente, también ha sido descrita la reacción de una serie de glioxilamidas *N*-sustituídas con varios indoles que, en presencia de ácido acético como catalizador, condujo a la formación de 2-hidroxi-2-(1*H*-indol-3-il)acetamidas **X** con rendimientos entre moderados y buenos (Esquema A.11).³⁹



Esquema A.11

Los indol-3-il-metanoles intermedios **III** del Esquema A.5, implicados en la síntesis de los 3,3- BIMs, juegan un papel muy importante en Síntesis Orgánica, ya que a partir de ellos se puede acceder a una gran variedad de indoles C-3 funcionalizados por su tratamiento con nucleófilos externos en medio ácido.⁴⁰ Sin embargo, si el aldehído de partida posee en su estructura un nucleófilo situado en

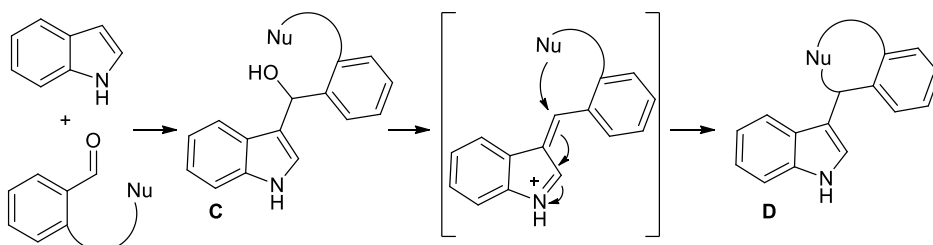
³⁷ S.-P. Ivonin, A.-V. Lapandin, A.-A. Anishchenko, V.-G. Shtamburg, *Synth. Commun.* **2004**, *34*, 451–661.

³⁸ M. Anary-Abbasinejad, M. Talebizadeh, *J. Iran. Chem. Soc.* **2014**, *11*, 963–968.

³⁹ Z. Zhan, R. Li, Y. Zheng, Y. Zhou, L. Hai, Y. Wu, *Synlett.* **2015**, *26*, 2261–2266.

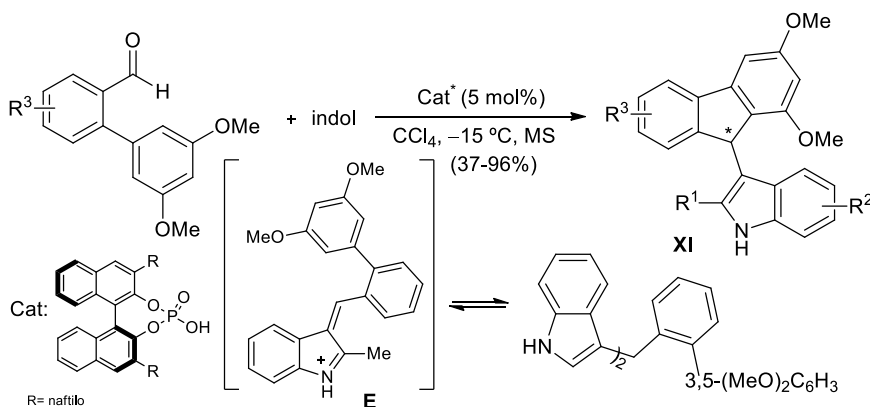
⁴⁰ Revisiones: (a) A. Palmieri, M. Petrini, R.-R. Shaikh, *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 1259–1270. (b) L. Chen, X.-P. Yin, C. Wang, H. Zhou, *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 6033–6048. (c) L. Wang, Y. Chen, J. Xiao, *Asian J. Org. Chem.* **2014**, *3*, 1036–1052.

posición adecuada, en lugar de generarse un 3,3'-BIM al reaccionar con indoles, se puede producir una segunda reacción F.-C. sobre el intermedio **C**, esta vez intramolecular, que daría lugar a estructuras policíclicas tipo **D**. Esta estrategia ha permitido la síntesis de compuestos policíclicos de gran interés, a partir de productos de partida muy accesibles como indoles y aldehídos (Esquema A.12).



Esquema A.12

En este sentido, You y col. describieron la síntesis enantioselectiva de los fluorenos **XI** a partir de indoles y 2-formilbifenilos, en presencia de un ácido fosfórico como catalizador quiral (Esquema A.13).⁴¹ La reacción da buenos resultados cuando se emplean 2-metilindoles con sustituyentes tanto electrón-dadores como atractores en posición 5 del indol. También fueron evaluados otros indoles 2-sustituídos y 2-formilbifenilos, obteniéndose excelentes *ee*. Sin embargo, el empleo de *NH*-indol resultó en una disminución del rendimiento debido a la formación del correspondiente 3,3'-BIM, mientras que el empleo de 1,2-dimetilindol provocó una disminución drástica del *ee*.

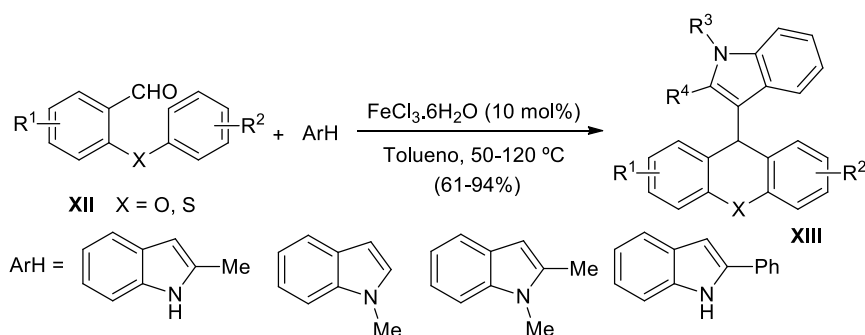


Esquema A.13

⁴¹ F.-L. Sun, M.-Z. Qing, Q. Gu, S.-L. You, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 8709–8712.

La reacción tiene lugar a través del catión iminio intermedio **E** donde el anión fosfato crea un entorno quiral mediante interacción por puentes de hidrógeno que determina la enantioselectividad de la segunda reacción F.-C., hecho que según los autores justifica el bajo *ee* obtenido cuando se emplea *N*-metilindol. Posteriormente, una captura intramolecular del intermedio **E** por parte del anillo aromático del bifenilo, daría lugar a los fluorenos **XI**. A partir de **E** también se podría formar el correspondiente 3,3'-BIM, el cual también es capaz de evolucionar hasta los fluorenos **XI** (Esquema A.13).

La misma estrategia fue empleada por Li-Liu y col. para acceder a derivados de xantano **XIII**, a partir de los 2-ariloxibenzaldehídos **XII** e indoles, en presencia de FeCl₃ como catalizador (Esquema A.14).⁴²



Esquema A.14

1.3 Reacciones intramoleculares de indoles y alquinos catalizadas por complejos de Au(I) y Au(III)

En los últimos años la catálisis homogénea con sales y complejos de oro ha experimentado un crecimiento exponencial convirtiéndose en una de las áreas de investigación más activas en Química Orgánica.⁴³ Gran parte de la reactividad

⁴² H. Li, J. Yang, Y. Liu, Y. Li, *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 6797–6801.

⁴³ Revisiones recientes de reacciones catalizadas por oro: (a) J. Miró, C. del Pozo, *Chem. Rev.* **2016**, 116, 11924–11966. (b) M. Rudolph, A. Stephen, K. Hashmi, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, 41, 2448–2462. (c) A. Leela, A. Siva. K.-S. Kumara, *Org. Biomol. Chem.* 14, 6651–6671. (d) A. Fürstner, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, 38, 3208–3221. (e) N.-D. Shapiro, F.-D. Toste, *Synlett.* **2010**, 675–691. (f) N. Krause, C. Winter, *Chem. Rev.* **2011**, 111, 1994–2009. (g) M. Bandini, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, 40, 1358–1367. (h) A.-S.-K. Hashmi, F.-D. Toste, *Modern Gold Catalyzed Synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim, **2012**. (i) A.-S.-K. Hashmi, *Acc. Chem. Res.* **2014**, 47, 864–876. (j) L. Fensterbank, M. Malacria, *Acc. Chem. Res.* **2014**, 47, 953–965. (k) R. Dorel, A.-M. Echavarren, *Chem. Rev.* **2015**, 117, 9028–9072.

que poseen los complejos de oro viene determinada por los efectos relativistas⁴⁴ que les confiere características especiales como su escasa propensión para participar en procesos redox,⁴⁵ que son habituales en otros metales como el Ru, Rh, Pd, Ni. Estos efectos también son los responsables de que los complejos de oro puedan actuar como excelentes ácidos de Lewis blandos con una afinidad muy alta por los enlaces múltiples C–C, lo que hace que estos complejos sean capaces de promover transformaciones complejas imposibles mediante metodologías de síntesis convencionales. En este sentido varios autores han empleado la reactividad de alquinos activados por catalizadores de oro frente a indoles como nucleófilos para acceder a estructuras más complejas basadas en el esqueleto indólico.⁴⁶

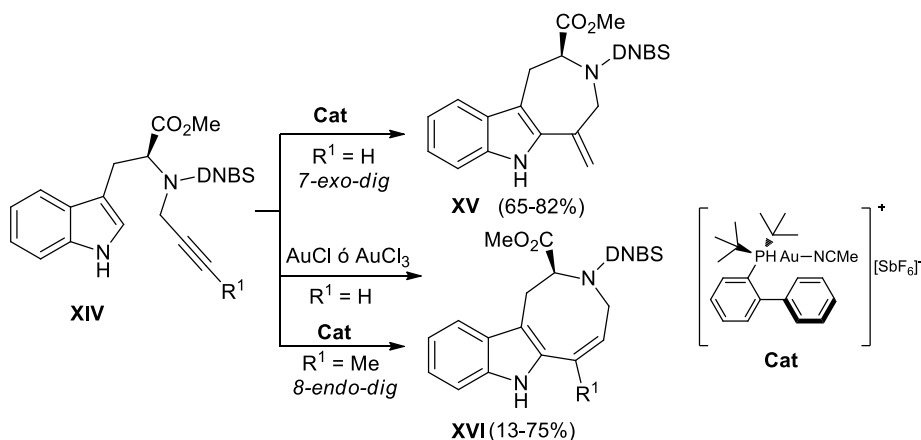
El primer ejemplo de reacción intramolecular de indol con alquinos catalizada por complejos de oro fue descrito por Echavarren y col. (Esquema A.15).⁴⁷ Estos autores describieron la síntesis de azepinoindoles **XV** e indoloazocinas **XVI** a partir del mismo precursor, un derivado de la triptamina **XIV**. La reacción está muy influenciada por el tipo de catalizador de oro empleado. Así, partiendo de un alquino terminal el empleo de un catalizador de Au(I) con ligandos fosfina favorece la formación de los productos **XV** a través de una ciclación 7-*exo-dig*. Por el contrario, el empleo de AuCl ó AuCl₃ favorece la formación de los aductos **XVI** en el que está involucrada una ciclación formal 8-*endo-dig*. Este mismo proceso también tiene lugar con alquinos internos independientemente del catalizador (Esquema A.15).

⁴⁴ Publicaciones sobre los efectos relativistas: (a) D.-J. Gorin, F.-D. Toste, *Nature* **2007**, *446*, 395. (b) A. Fürstner, P.-W. Davies, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3410. (c) A. Leyva-Pérez, A. Corma, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 614–635. (d) F.-D. Toste, *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, *9*, 2040.

⁴⁵ La estabilidad química es general para este tipo de complejos. Sin embargo, ha sido descrito que catalizadores de Au(I) pueden desproporcionar en el medio de reacción a Au(0) y Au(III): (a) E.-M. Wansen, J.-C.-W. Folmer, G.-A. Wieggers, *J. Less-Common Met.* **1974**, *38*, 71–76. (b) A. Vogler, H. Kunkely, *Coord. Chem. Rev.* **2001**, *209-211*, 489–507.

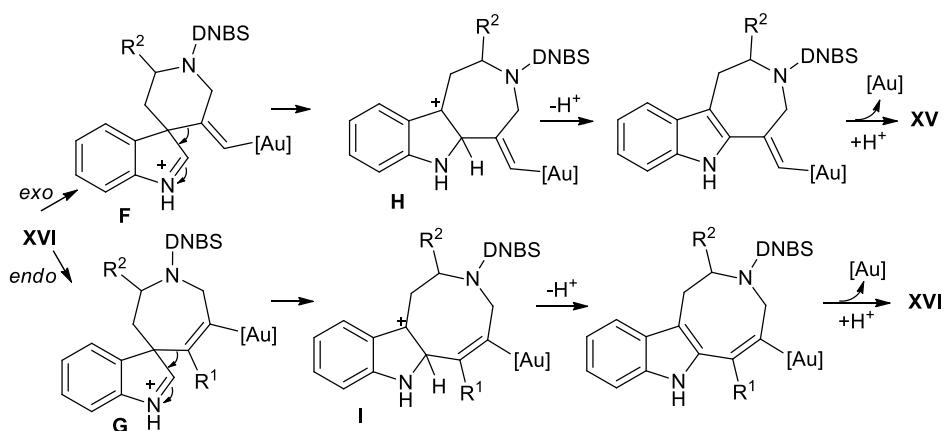
⁴⁶ Revisión: P. Michael-Barbour, L.-J. Marholz, L. Chang, W. Xu, X. Wang, *Chem. Lett.* **2014**, *43*, 572–578.

⁴⁷ (a) C. Ferrer, A.-M. Echavarren, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1105–1109. (b) C. Ferrer, A.-H.-M. Amijs, A.-M. Echavarren, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 1358–1373.



Esquema A.15

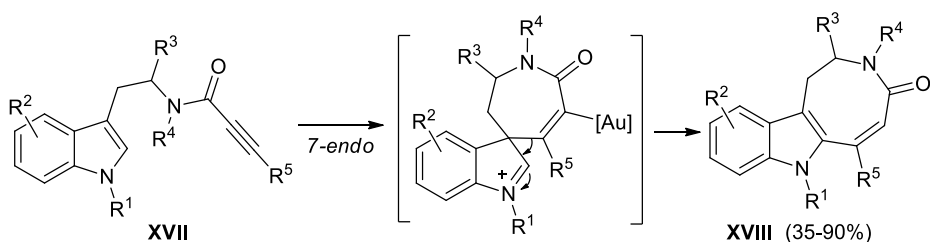
Los dos posibles mecanismos propuestos por los autores implican la formación de los intermedios espiránicos **F** ó **G** a través de una ciclación 6-*exo-dig* o 7-*endo-dig*, respectivamente. Sobre estos intermedios tendría lugar una migración selectiva 1,2 del resto alquenilo para dar lugar a los intermedios catiónicos **H** e **I**. La posterior pérdida de protón y protodesmetalación conduce a los productos finales **XV** y **XVI** (Esquema A.16).



Esquema A.16

De manera análoga, la reacción intramolecular de las propionamidas **XVII** catalizada por $Au(I)$ condujo a la obtención de las indoloazocinas **XVIII** a través

de una ciclación 7-*endo-dig* (Esquema A.17).⁴⁸ La posterior migración 1,2 del resto alquenilo en el intermedio iminio espiránico seguida de protodesmetalación conduce a la formación de las azocinas finales. De nuevo, los sustratos **XVII** que presentan un alquino terminal reaccionaron preferentemente a través de una ciclación 6-*exo-dig*, si bien ésta no tuvo lugar de manera selectiva.



Condiciones: PPh₃AuOTf, CHCl₃, t.a. ó 50 °C

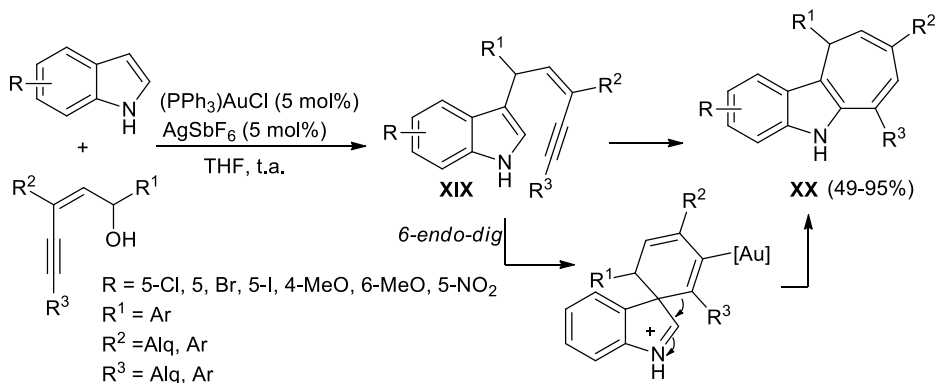
R¹ = H, Me, R² = H, MeO, R³ = H, CO₂Me, CH₂OTIPS, R⁴ = Me, Bn, R⁵ = Me, *i*-Pr, Ph

Esquema A.17

Esta selectividad en la migración 1,2 sobre el intermedio espiránico ha sido también observada en la reacción entre (*Z*)-eninos e indoles catalizada por Au(I) (Esquema A.18).⁴⁹ Esta reacción es un proceso *tándem* reacción F.-C. / hidroarilación y permite acceder de manera directa a los dihidrociclohepta[*b*]indoles **XX** con muy buenos rendimientos. En este proceso el catalizador de oro (I) interviene en dos ciclos catalíticos. En primer lugar, es capaz de activar el alcohol para generar un catión alílico que es capturado por el indol para dar lugar al indolilenino **XIX**. Este producto sufriría una reacción de hidroarilación intramolecular, a través de una ciclación 6-*endo-dig*, y posterior migración selectiva 1,2 del resto alquenilo para dar el producto final **XX** (Esquema A.18).

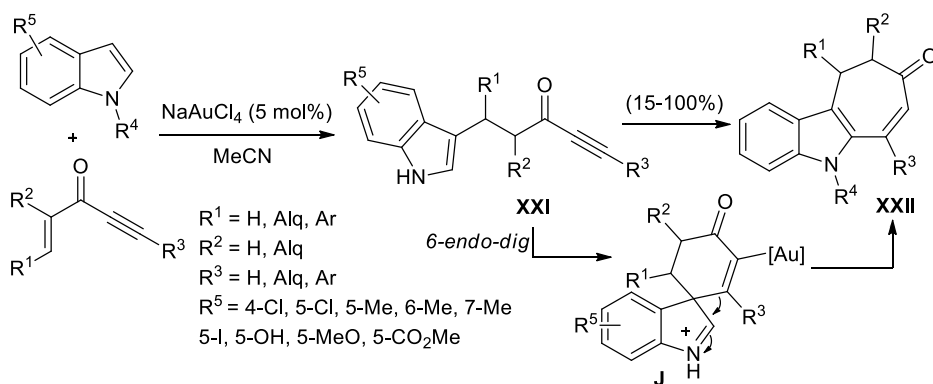
⁴⁸ (a) V.-A. Peskov, O.-P. Pershivki, E.-V. Van der Eycken, *Adv. Synth. Catal.* **2012**, 354, 2841–2848. (b) S.-G. Modha, D.-D. Vachhani, J. Jacobs, L. Van Meervelt, E.-V. Van der Eycken, *Chem Commun.* **2012**, 48, 6550–6552.

⁴⁹ Y. Lu, X. Du, X. Jia, Y. Liu, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, 351, 1517–1522.



Esquema A.18

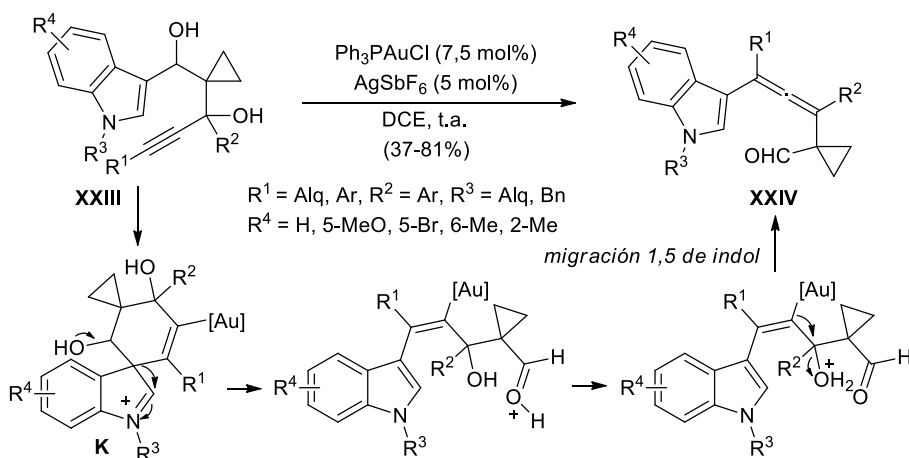
Esta misma estrategia fue posteriormente empleada por Carbery y col. en la síntesis de las dihidrociclohepta[b]indol-8(5*H*)-onas **XXII**. Estos autores estudiaron la reacción entre indoles y eninonas en presencia de un catalizador de Au(III) (Esquema A.19).⁵⁰ De manera análoga al ejemplo anterior, la reacción es un proceso tándem F.-C. / hidroarilación, esta vez iniciado por una reacción tipo Michael del indol sobre la eninona para dar lugar a la indolilalquinona intermedia **XXI**. Una ciclación 6-*endo-dig* de esta última, iniciada por el ataque del C-3 del indol al alquino activado por el Au(III), conduce al intermedio espiránico habitual **J**, donde nuevamente, se produciría la migración selectiva 1,2 del resto alquenilo que conduce a las indolonas finales **XXII** (Esquema A.19).



Esquema A.19

⁵⁰ S.-J. Heffernan, J.-P. Tellam, M. E. Queru, A.-C. Silvanus, D. Benito, M.-F. Mahon, A.-J. Hennessy, B.-I. Andrews, D.-R. Carbery, *Adv. Synth. Catal.* **2013**, 355, 1149–1159.

Por otro lado, las reacciones intramoleculares de indoles y triples enlaces también han sido empleadas para sintetizar alenilindoles funcionalizados. En este sentido, Liu y col. describieron la reactividad de los sustratos **XXIII** frente a Au(I) (Esquema A.20).⁵¹ Este proceso consiste en una ciclación / fragmentación heterolítica, cuyo resultado global es la migración formal 1,5 del indol, sin precedentes hasta ese momento. Esta reacción comienza por una ciclación 6-*endo-dig* que da lugar al intermedio espiránico **K**. Sin embargo, en este caso **K** no evoluciona mediante la migración 1,2 habitual, sino que se produce una fragmentación heterolítica inducida por el grupo hidroxilo presente en la posición C-3 del indol hasta los alenilindoles finales **XXIV** (Esquema A.20).



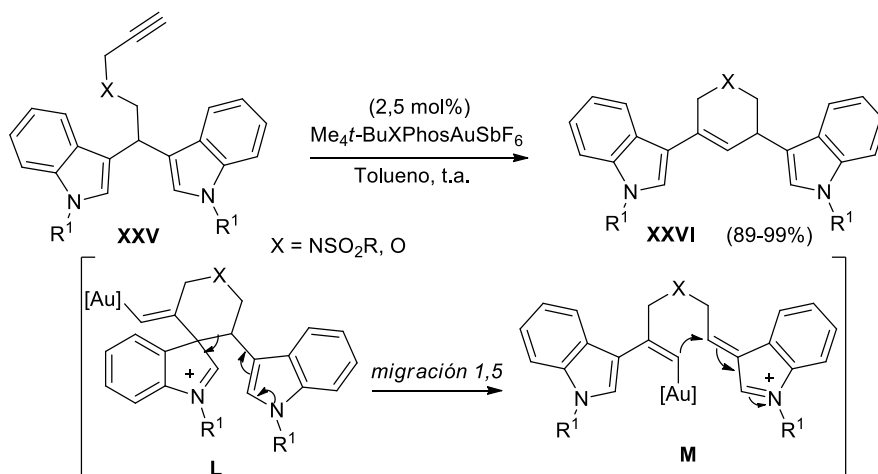
Esquema A.20

Por último, un ejemplo muy interesante de reacción intramolecular de indoles con triples enlaces, con una evolución del intermedio espiránico no habitual, fue descrito por Xu y col. y permitió la síntesis de los bisindoles **XXVI** a partir de los 1,1-bis(indolil)-5-alquinos terminales **XXVI** y un catalizador de Au(I) (Esquema A.21).⁵² En una primera etapa se produce una ciclación 6-*exo-dig* que genera el intermedio **L**, de manera análoga a lo descrito por el grupo de Echavarren (ver Esquema A.16). Sin embargo, en este caso este intermedio espiránico **L** no evoluciona a través de la migración 1,2 habitual del resto alquenilo o del alquilo sino que, en su lugar y asistida por el otro núcleo indólico presente en la molécula, se produce la apertura del espirano dando lugar al

⁵¹ G. Li, Y. Liu, *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 3526–3528.

⁵² L. Huang, H.-B. Yang, D.-H. Zhang, Z. Zhang, X.-Y. Tang, Q. Xu, M. Shi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 6767–6771.

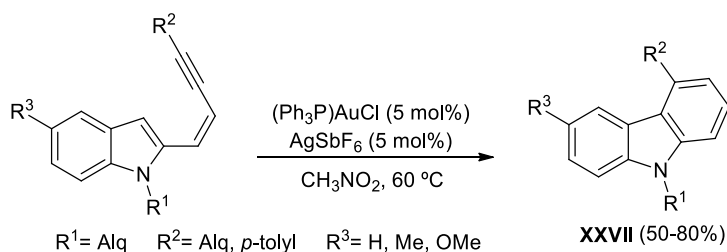
intermedio viniloro **M**. Por último, una reacción tipo Michael en **M**, y posterior protodemetalación, permite la obtención de los cicloaductos **XXVI** con buenos rendimientos (Esquema A.21).



Esquema A.21

1.3.1 Reactividad de 2 y 3-(but-3-inil)-1H-indoles: Síntesis de carbazoles

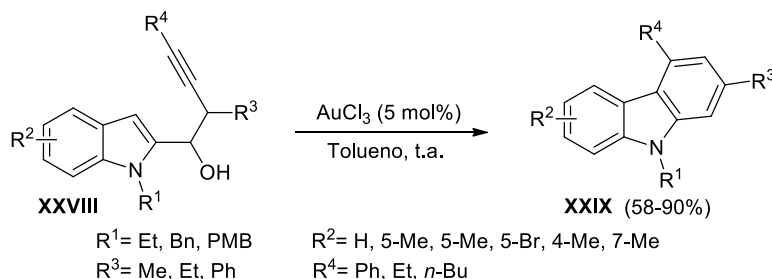
El empleo de catalizadores de oro en la activación de triples enlaces C–C ha jugado también un papel fundamental en la síntesis de carbazoles ya que ha permitido, mediante el diseño adecuado de los sustratos de partida, acceder a estos sistemas heterocíclicos con variados modelos de sustitución. En este campo, en 2011 Perumal y col. describieron la síntesis de los carbazoles 4,6-disustituídos **XXVII** a partir de (Z)-2-enilindoles en presencia de un catalizador de Au(I). La reacción transcurriría a través de una ciclación 6-*endo-dig* seguida de una etapa de protodesmetalación (Esquema A.22).⁵³



Esquema A.22

⁵³ C. Praveen, P.-T. Pemural, *Synlett* **2011**, 521–524.

Otra estrategia para obtener carbazoles fue la descrita por Ma y col. en 2012, y consiste en hacer reaccionar los 1-(indol-2-il)-3-alquín-1-oles **XXVIII** en presencia de AuCl_3 como catalizador (Esquema A.23).⁵⁴ Al igual que en el caso anterior la reacción transcurre a través de una ciclación *6-endo-dig*, seguida de un proceso de protodesmetalación y eliminación de una molécula de agua para recuperar la aromaticidad. Esta metodología permitió acceder a carbazoles 2,4,6- y 2,4,7-trisustituídos **XXIX** con rendimientos entre moderados y buenos.

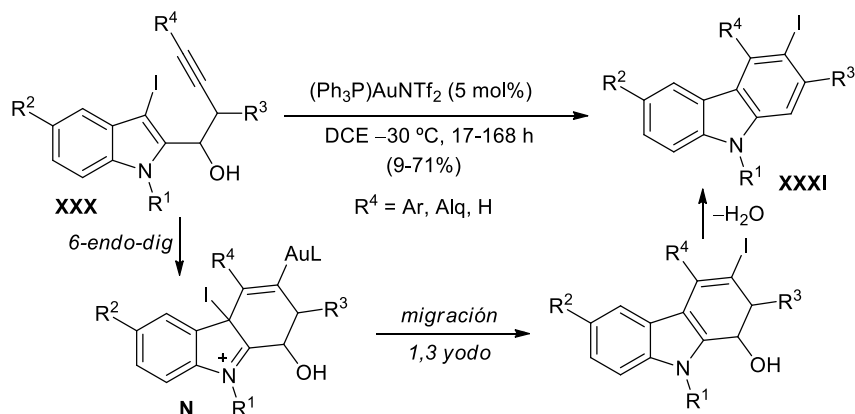


Esquema A.23

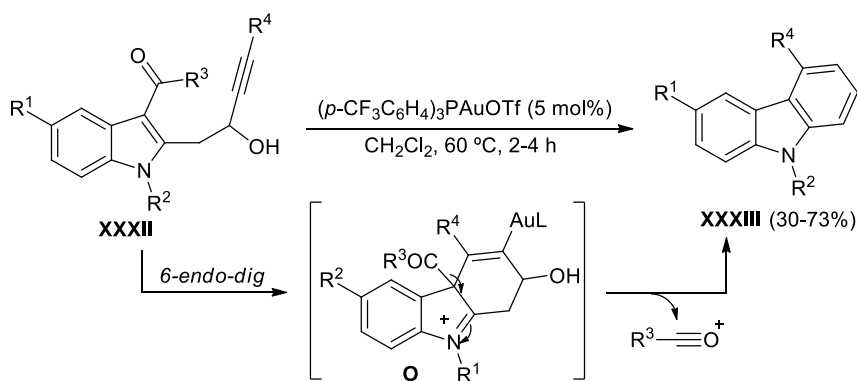
Carbazoles con un modelo de sustitución íntimamente relacionado con los anteriores fueron obtenidos a partir de los (3-yodoindol-2-il)butinolos **XXX** en presencia de catalizadores de Au(I) (Esquema A.24).⁵⁵ La reacción transcurre a través de una ciclación *6-endo-dig* hasta el intermedio **N**. A continuación, una migración 1,3 de yodo y eliminación de agua condujo a los yodocarbazoles finales. La presencia de un átomo de yodo en la posición 3 del carbazol permite su posterior funcionalización a través de reacciones de acoplamiento catalizadas por complejos de Pd. La reacción con alquinos terminales también permitió obtener carbazoles **XXXI** sin sustitución en posición 4 del esqueleto carbazólico.

⁵⁴ Y. Qiu, W. Kong, C. Fu, S. Ma, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 6198–6201.

⁵⁵ B. Alcaide, P. Almendros, J.-M. Alonso, E. Busto, I. Fernández, M.-P. Ruiz, G. Xiaokaiti, *ACS Catal.* **2015**, *5*, 3417–3421.



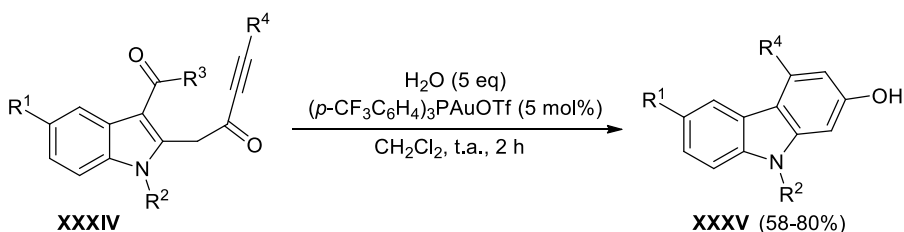
En este mismo campo, Liu y col. estudiaron la cicloisomerización de los 3-acilindoles **XXXII** en presencia de catalizadores de Au(I) que conduce a carbazoles con diferentes modelos de sustitución (Esquema A.25).⁵⁶ La reacción transcurre a través de una ciclación *6-endo-dig* para dar lugar al intermedio **O**, el cual experimenta una fragmentación heterolítica inducida por el grupo acetilo del C-3 del indol que libera el catión acilo. Finalmente, procesos de protodesmetalación y deshidratación conducirían a la formación de los carbazoles 4,6-disustituídos **XXXIII**.



Siguiendo esta estrategia estos mismos autores diseñaron las inonas **XXXIV** como sustratos de partida eficaces para acceder a 2-hidroxicarbazoles (Esquema A.26).⁵⁶ La reacción transcurre de manera análoga al caso anterior, a través de

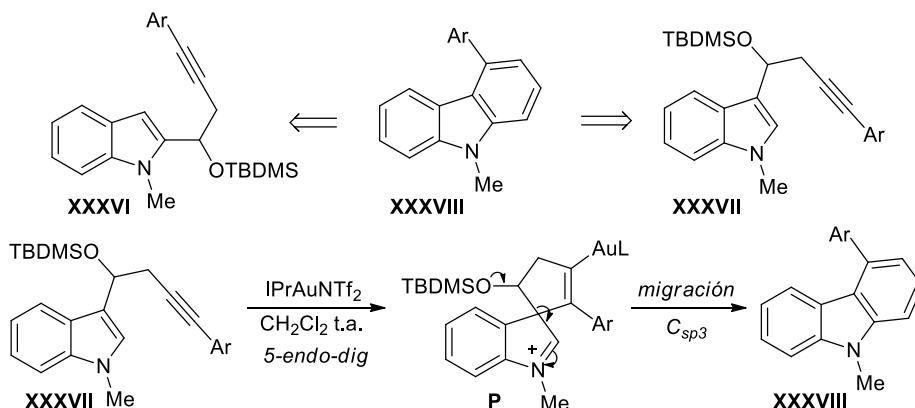
⁵⁶ L. Wang, G. Li, Y. Liu, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3786–3789.

una ciclación inicial *6-endo-dig* en presencia de un catalizador de Au(I) y 5 eq de H₂O, seguido de una fragmentación heterolítica que da lugar a los 2-hidroxicarbazoles-4-6-disustituídos con buenos rendimientos. La presencia de agua en la reacción es esencial en el transcurso de la misma ya que, en su ausencia los carbazoles **XXXV** se obtienen con muy bajo rendimiento.



Esquema A.26

Por su parte, Hashmi y col. demostraron que tanto los 1-(indol-2-il)-3-alquin-1-oles **XXXVI** como los 1-(indol-3-il)-3-alquin-1-oles **XXXVII** reaccionaban intramolecularmente para dar lugar a los mismos carbazoles 4-arilsustituídos **XXXVIII** (Esquema A.27).⁵⁷ Los sustratos en los que el alquino se encuentra en la cadena lateral del C-2 del indol reaccionan mediante una *ciclación 6-endo-dig* que genera directamente los carbazoles **XXXVIII**.



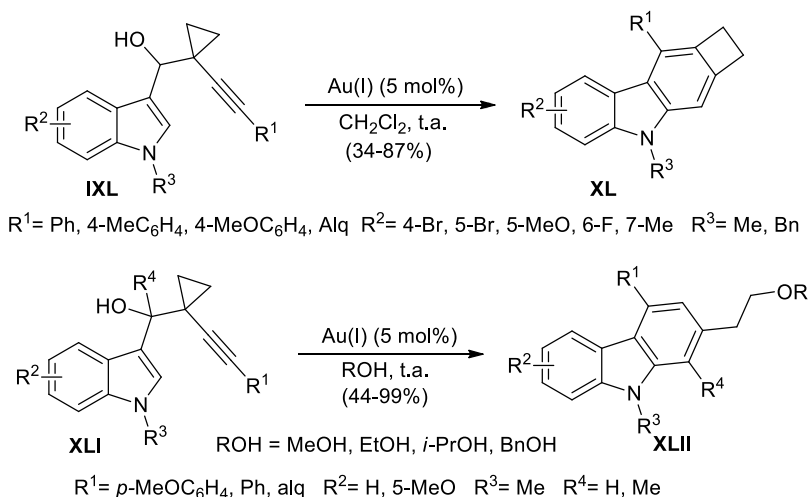
Esquema A.27

Sin embargo, para aquellos sustratos en los que el triple enlace se encuentra en la cadena lateral del C-3 del indol se produciría una ciclación *5-endo-dig* para dar lugar al intermedio espiránico **P**. En este caso, este intermedio no evoluciona

⁵⁷ A. S. K. Hashmi, W. Yang, F. Rominger, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 6576–6580.

de la manera habitual anteriormente descrita (migración 1,2 de alquenilo), sino que se produce la migración 1,2 del resto hidroxialquilo (Csp³) que conduce tras protodesmetalación y pérdida de agua al carbazol **XXXVIII** final (Esquema A.27). Cabe destacar que en la bibliografía los ejemplos en los que migra de manera selectiva un resto alquilo (Csp³) frente un resto alquenilo son bastante escasos, y los existentes se encuentran limitados a sustratos en los que siempre hay presente un oxígeno en el carbono que migra, es decir, se trata de restos hidroxialquílicos en los que el átomo de oxígeno aumenta la capacidad migratoria del sustituyente hidroxialquilo.

Y así, Shi y col. también observaron esta selectividad en la migración 1,2 sobre el intermedio espiránico cuando estudiaron la ciclación de 1-(indol-3-il)-3-alquin-1-oles sustituidos **IXL** y **XLI**. Estos autores obtuvieron carbazoles a partir de moléculas sencillas. Así, la reacción de los sustratos **IXL** en presencia de un catalizador de oro(I) condujo a la formación de los carbazoles **XL** con rendimientos entre moderados y buenos. Por su parte, la formación de los 2-alcoxietilcarbazoles **XLII** fue observada cuando se emplearon alcoholes como disolvente (Esquema A.28).⁵⁸



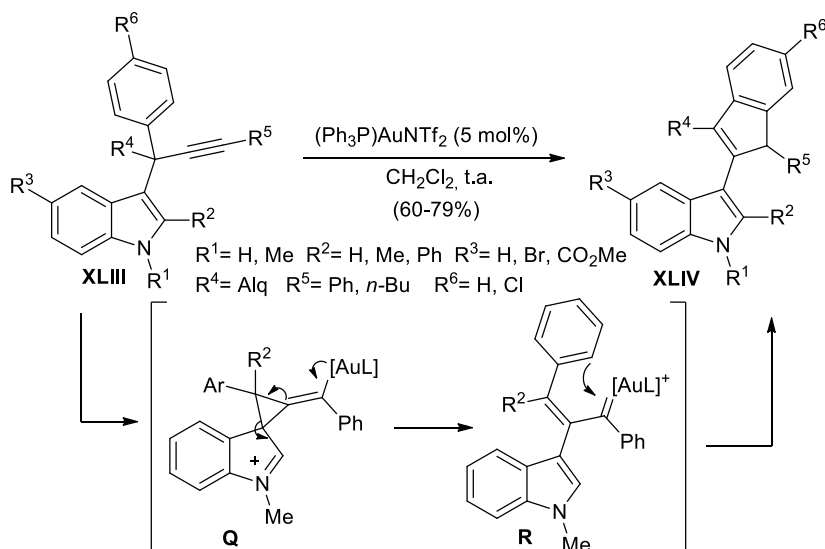
Esquema A.28

1.3.2 Reactividad de 3-propargilindoles

Nuestro grupo de investigación ha descrito ampliamente la reactividad de los 3-propargilindoles **XLIII** catalizada por Au(I) dando lugar a los 2-indenilindoles

⁵⁸ Z. Zhang, X. Tang, Q. Xu, M. Shi, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 10625–10631.

XLIV. Su formación implica una migración 1,2 de indol, sin precedentes hasta ese momento, siendo éste el primer ejemplo descrito en la bibliografía de migración 1,2 de un resto carbonado sobre un sustrato propargílico (Esquema A.29).⁵⁹ La reactividad de los 3-propargilindoles y, por lo tanto el producto final obtenido, viene determinada por la naturaleza de los sustituyentes sobre las posiciones tanto propargílicas como terminal del triple enlace. De esta manera cuando el sustituyente sobre la posición propargílica es aromático, el producto observado es el indenilindol **XLIV** (Esquema A.29). La reacción transcurre a través de un intermedio ciclopropil viniloro **Q** que evoluciona hasta un intermedio carbenoide de oro α,β -insaturado **R** por apertura del anillo de ciclopropano. Esta etapa de reacción implicaría la migración 1,2 del núcleo indólico. Posteriormente, la adición del anillo aromático al carbeno de oro conduce al producto final. Este proceso viene mejor descrito como una ciclación *aura-iso-Nazarov* como demostraron cálculos teóricos llevados a cabo posteriormente.⁶⁰



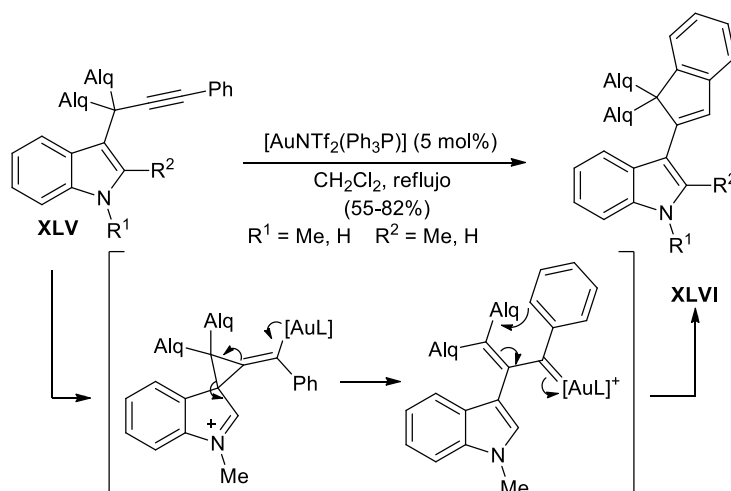
Esquema A.29

Sin embargo, la reacción con los sustratos **XLV** que no poseen grupos arilo sobre la posición propargílica, en presencia del mismo catalizador de oro(I), condujo a los nuevos indenilindoles **XLVI**, en los que el grupo fenilo que

⁵⁹ R. Sanz, D. Miguel, F. Rodríguez, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 7354–7357.

⁶⁰ R. Sanz, D. Miguel, M. Gohain, P. García-García, M.-A. Fernández-Rodríguez, A. Gonzalez-Pérez, O. Nieto-Faza, A.-R. de Lera, F. Rodríguez, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 9818–9828.

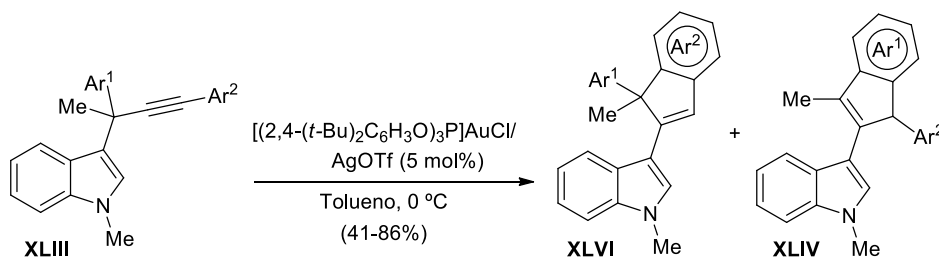
participa en la formación del indeno es el que se encuentra en la posición terminal del triple enlace. En este caso, una vez formado el intermediario carbenoide de oro éste experimenta una ciclación auro-Nazarov en la que interviene el anillo aromático de la posición terminal y que conduce a los indenilindoles **XLVI** (Esquema A.30).



Esquema A.30

En el caso de sustratos con restos aromáticos tanto en la posición propargílica como en la terminal se forman los aductos **XLIV**. Sin embargo, fue posible invertir esta selectividad en favor del producto Nazarov, aunque no de manera completa (Esquema A.31). El empleo de tolueno como disolvente parece ser clave en el cambio de selectividad del proceso. Esta estrategia fue extendida a una serie de propargilindoles **XLIII** con restos arilo con sustituyentes tanto electron-dadores como electron-atractores, obteniéndose los 2-indenilindoles **XLVI** como productos mayoritarios, que pudieron ser aislados con buenos rendimientos.⁶¹

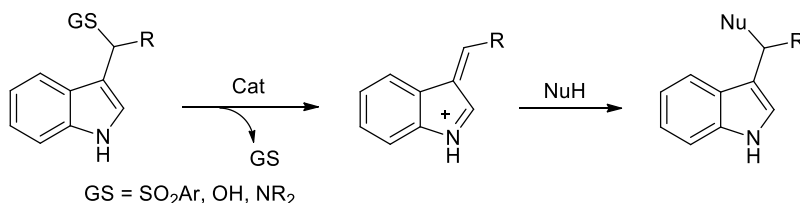
⁶¹ E. Álvarez, D. Miguel, P. García-García, M. A. Fernández-Rodríguez, F. Rodríguez, R. Sanz, *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, 7, 786–793.



Esquema A.31

2. Indoles 3-funcionalizados: cationes indoleniminio

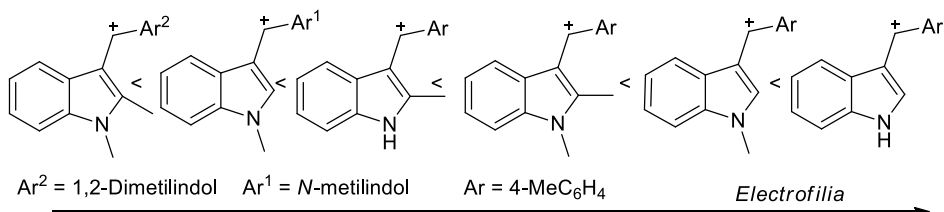
En el apartado anterior se ha descrito cómo se puede llevar a cabo la funcionalización selectiva de indoles en posición 3 mediante reacciones F.-C. de indoles con agentes alquilantes tales como alcoholes y aldehídos. Otras alternativas implican la reacción F.-C. de indoles con olefinas con sustituyentes electrón atractores como electrófilos, en presencia de catalizadores ácidos de Lewis, o reacciones de acoplamiento carbono-carbono de 3-haloindoles. Sin embargo, en los últimos años, el empleo de intermedios alquilidenindoleniminio se ha convertido en una alternativa muy atractiva para la fucionalización selectiva de indoles en posición 3. Estos intermedios se generan habitualmente por tratamiento en medio ácido o básico de los precursores apropiados: 3-indolilmetanoles, indolilsulfonas y graminas (Esquema A. 32).



Esquema A.32

La reactividad de los cationes alquilideniminio como electrófilos puede ser expresada con su parámetro de electrofilia E. Recientemente, Mayr y col. estudiaron el carácter electrofílico de una serie de alquilideniminios sustituidos llegando a las conclusiones que se representan en el Esquema A.33.⁶²

⁶² E. Follet, G. Berionni, P. Mayer, H. Mayr, *J. Org. Chem.* **2015**, 80, 8643–8656.

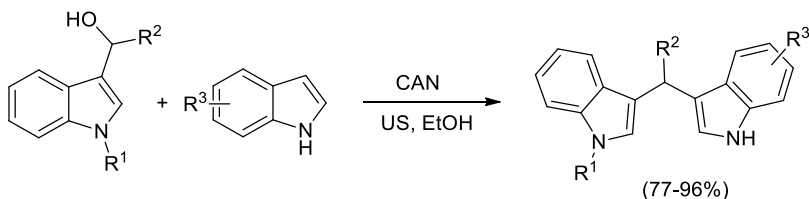


Esquema A.33

En este apartado de la Tesis se ha hecho una breve reseña sobre algunas metodologías que implican la funcionalización selectiva de indoles en posición 3 a través de intermedios indoleniminio.

2.1 Reacciones de indol-3-il metanoles

La formación del catión indoleniminio puede tener lugar a partir de un 3-indolilmetanol. Los 3,3'-BIMs asimétricos se encuentran presentes en una gran variedad de productos naturales con actividad biológica. Y así, Ji y col. describieron una ruta de acceso a bisindolilmetanos asimétricos a partir de 3-indolilmetanoles y diferentes indoles como nucleófilos, en presencia de CAN como catalizador. La reacción tiene lugar a través de un catión iminio y da lugar a los productos finales con excelentes rendimientos (Esquema A.34).⁶³

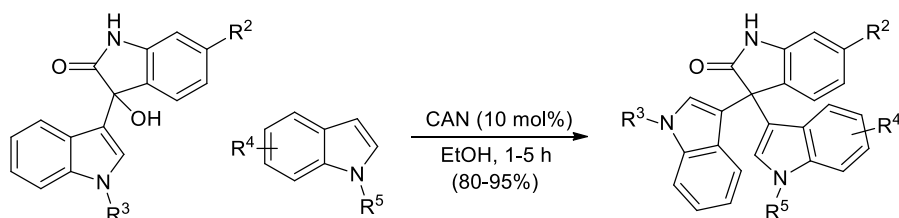


Esquema A.34

Posteriormente la misma metodología fue empleada por estos autores para preparar 3,3-bis(indolil)indolin-2-onas, tanto simétricas como asimétricas, también con muy buenos rendimientos (Esquema A.35).⁶⁴

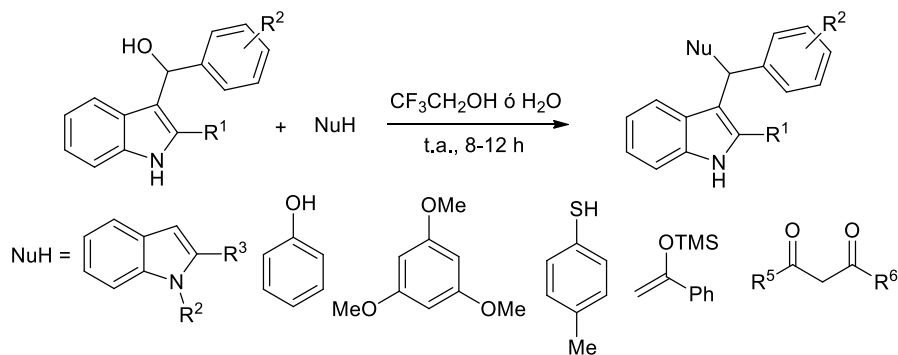
⁶³ X.-F. Zeng, S.-J. Ji, S.-Y. Wang, *Tetrahedron* **2005**, 61, 10235–10241.

⁶⁴ S.-Y. Wang, S.-J. Ji, *Tetrahedron* **2006**, 62, 1527–1535.



Esquema A.35

Durante el desarrollo de nuestro trabajo de investigación, Shao-Xiao y col. han descrito una ruta de acceso a 3,3'-BIMs asimétricos empleando trifluoroetanol (TFE) como disolvente y en ausencia de catalizador. Esta reacción, que transcurre en condiciones muy suaves, condujo a la formación de los 3,3'-BIMs con rendimientos excelentes. Además de indoles se emplearon otros nucleófilos carbonados y heteronucleófilos dando lugar a indoles C-3 funcionalizados con buenos rendimientos (Esquema A.36).⁶⁵ Al poco tiempo estas mismas reacciones de S_N con indolil alcoholes fueron descritas en agua como disolvente.⁶⁶



Esquema A.36

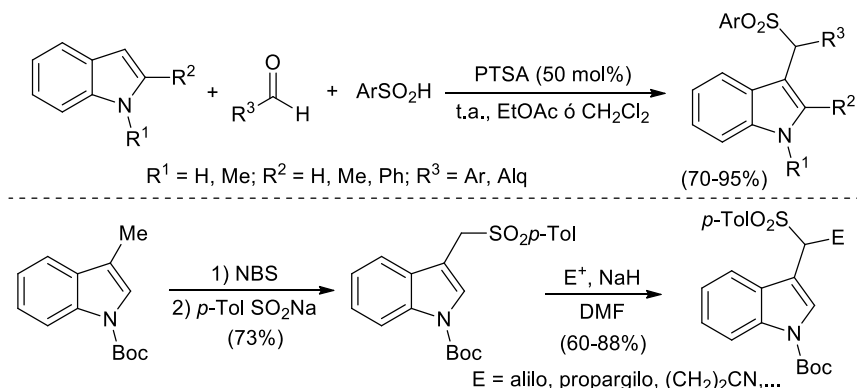
2.2 Reacciones de 3-sulfonilindoles

Los 3-sulfonilindoles se han convertido en los últimos años en los competidores más importantes de los indol-3-il metanoles para la funcionalización de indoles con reactivos nucleofílicos, gracias a la excelente

⁶⁵ H. Wen, L. Wang, L. Xu, Z. Hao, C.-L. Shao, C.-Y. Wang, J. Xiao, *Adv. Synth. Catal.* **2015**, 357, 4023–4030.

⁶⁶ J. Xiao, H. Wen, L. Wang, L. Xu, Z. Hao, C.-L. Shao, C.-Y. Wang, *Green Chem.* **2016**, 18, 1032–1037.

capacidad del anión arilsulfinilo como grupo saliente.⁶⁷ Petrini y col. han sido pioneros en este campo y en 2007 describieron un método general para la síntesis de 3-sulfonylindoles mediante una reacción multicomponente entre indoles, compuestos carbonilos y ácidos sulfónicos, en presencia de PTSA. La reacción funciona bien con aldehídos, tanto aromáticos como alifáticos, pero no con cetonas ni con aldehídos α,β -insaturados (Esquema A.37).^{68a} Alternativamente, se han podido preparar sulfonyl indoles con diferentes grupos funcionales por alquilación en α del 3-(sulfonylmethyl)indol, preparado a su vez a partir del 3-metil-*N*-Boc indol (Esquema A.37).^{68b}



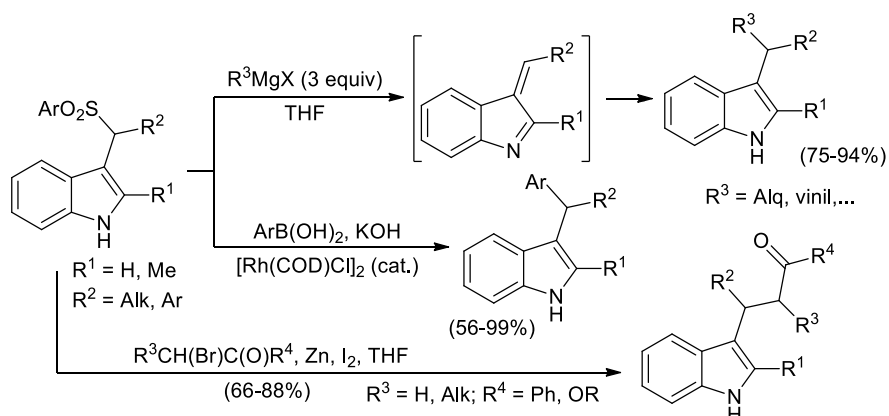
Esquema A.37

Algunas aplicaciones sintéticas de estos sulfonylindoles se muestran en el Esquema A.38 e incluyen sus reacciones con reactivos organometálicos, tales como magnesianos, ácidos borónicos (en presencia de Rh), o α -halocarbonilos en presencia de Zn.^{68a} Todos ellos actúan a la vez como bases, para eliminar el ácido sulfínico y generar el intermedio indoleniminio, y como nucleófilos.⁶⁹

⁶⁷ Revisiones: (a) A. Palmieri, M. Petrini, R. R. Shaikh, *Org. Biomol. Chem.* **2010**, 8, 1259–1270. (b) F. Martinelli, A. Palmieri, M. Petrini, *Phos. Sulf. Sil.* **2011**, 186, 1032–1045. (c) A. Palmieri, M. Petrini, *Chem. Rec.* **2016**, 16, 1353–1379.

⁶⁸ (a) A. Palmieri, M. Petrini, *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 1863–1866. (b) A. Palmieri, M. Petrini, R. R. Shaikh, *Synlett* **2008**, 1845–1851.

⁶⁹ (a) R. Ballini, A. Palmieri, M. Petrini, E. Torregiani, *Org. Lett.* **2006**, 8, 4093–4096. (b) L.-L. Cao, Z.-S. Ye, G.-F. Jiang, Y.-G. Zhou, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, 353, 3352–3356.

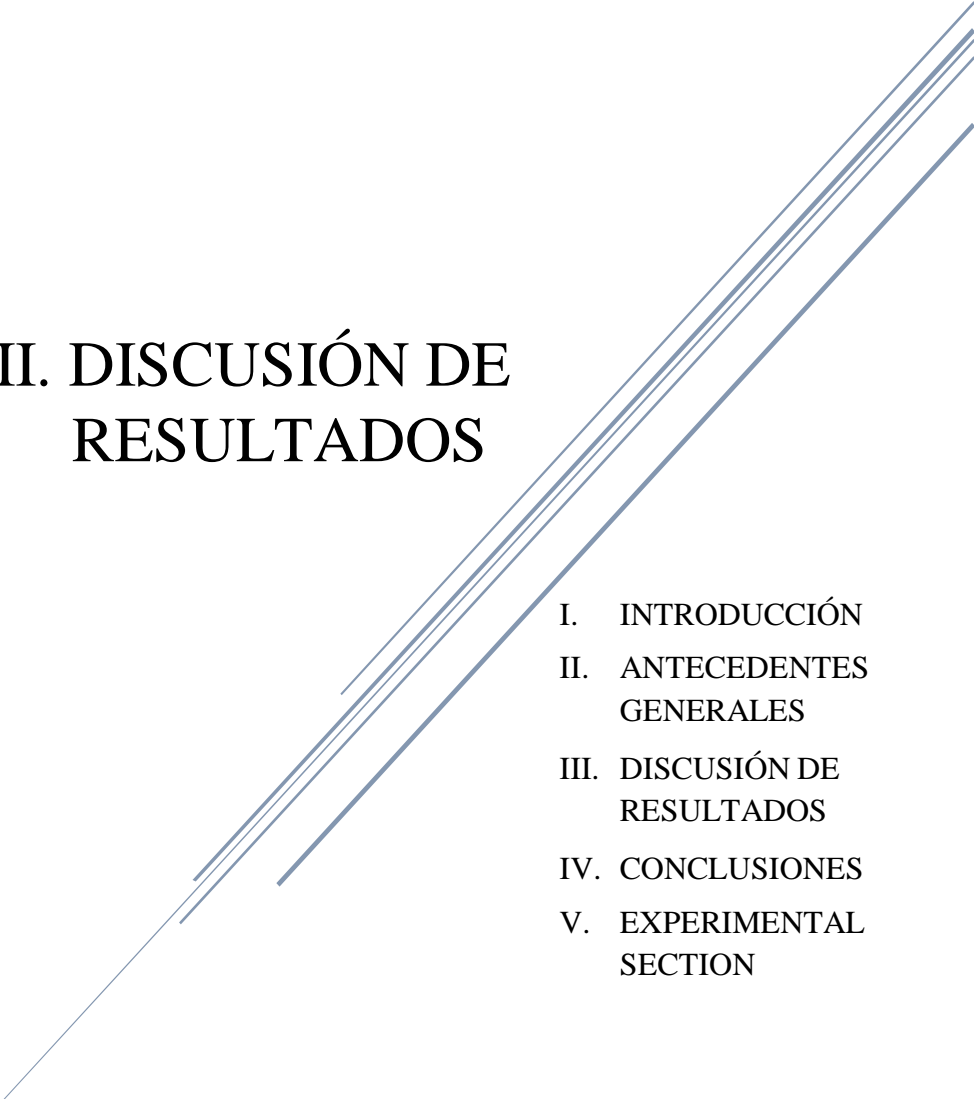


Esquema A.38

Además, en los últimos años se han seguido desarrollando numerosas reacciones en este campo, incluyendo procesos enantioselectivos de adición de diferentes tipos de enolatos a estos intermedios indoleniminio generados a partir de sulfonilindoles.⁷⁰

⁷⁰ (a) R. R. Shaikh, A. Mazzanti, M. Petrini, G. Bartoli, P. Melchiorre, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 8707–8710. (b) M. C. Dobish, J. N. Johnston, *Org. Lett.* **2010**, 12, 5744–5747.

III. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

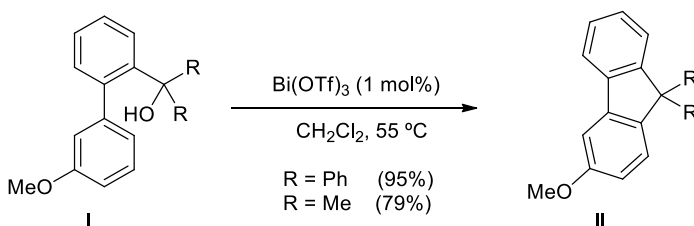
- 
- I. INTRODUCCIÓN
 - II. ANTECEDENTES
GENERALES
 - III. DISCUSIÓN DE
RESULTADOS
 - IV. CONCLUSIONES
 - V. EXPERIMENTAL
SECTION

CAPÍTULO 1 Reacciones de alquilación intramolecular de indoles con alcoholes catalizadas por ácidos de Brønsted

1.1 ANTECEDENTES: REACCIONES INTRAMOLECULARES DE SUSTITUCIÓN NUCLEOFÍLICA DIRECTA DE ALCOHOLES

El uso de ácidos de Brønsted o de Lewis para promover la ciclación F.-C. de alcoholes secundarios o terciarios sobre anillos aromáticos continúa siendo un reto sintético de interés para el que se han propuesto diferentes aproximaciones, aunque no existe ningún método general que proporcione elevados rendimientos en todos los casos. Y así, a continuación, se describirán los ejemplos más significativos que han ido apareciendo en la bibliografía durante los últimos años.

En 2006, Rueping describió que 1 mol% de $\text{Bi}(\text{OTf})_3$ era capaz de catalizar la reacción intramolecular F.-C. del derivado de bifenilo **I** para dar lugar a los fluorenos sustituidos **II**. La reacción transcurre en condiciones suave y con muy buenos rendimientos cuando se emplean alcoholes terciarios (Esquema 1.1).⁷¹

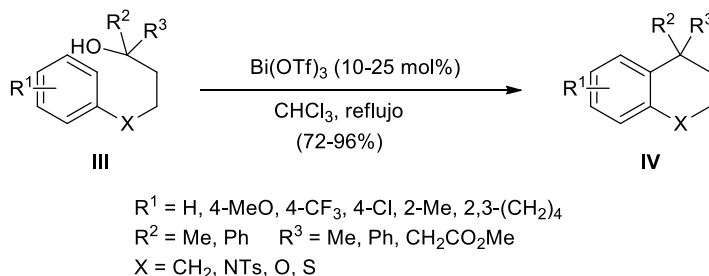


Esquema 1.1

Este mismo catalizador fue empleado posteriormente por Bunce y col. para acceder a derivados de tetrahidronaftaleno y tetrahydroisoquinolina, mediante la ciclación intramolecular de los alcoholes bencílicos terciarios **III**. La reacción conduce a una gran variedad de carbociclos y heterociclos tales como **IV** con rendimientos entre moderados y muy buenos (Esquema 1.2).⁷²

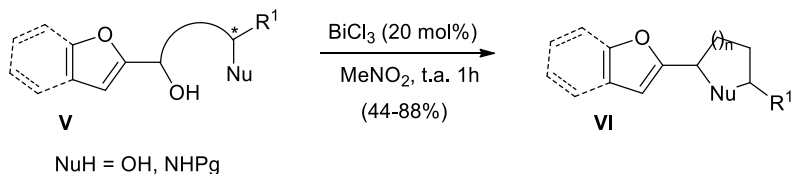
⁷¹ M. Rueping, B.-J. Natsheime, N. Jeawsuwan, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, 348, 1033–1037.

⁷² B. Nammalwar, R.-A. Bunce, *Tetrahedron Lett.* **2013**, 54, 4330–4332.



Esquema 1.2

También empleando como catalizador sales de bismuto(III), se describió la ciclación intramolecular de los furilalcoholes **V**, que permite acceder a compuestos que presentan el esqueleto de furano en su estructura (Esquema 1.3).⁷³ Estas reacciones transcurren a través de un carbocatión generado tras la activación del alcohol por el catalizador que, posteriormente, es capturado por un nucleófilo interno oxigenado o nitrogenado. Mediante esta metodología se han sintetizado una gran variedad de benzofuranos **VI** con rendimientos entre moderados y muy buenos.

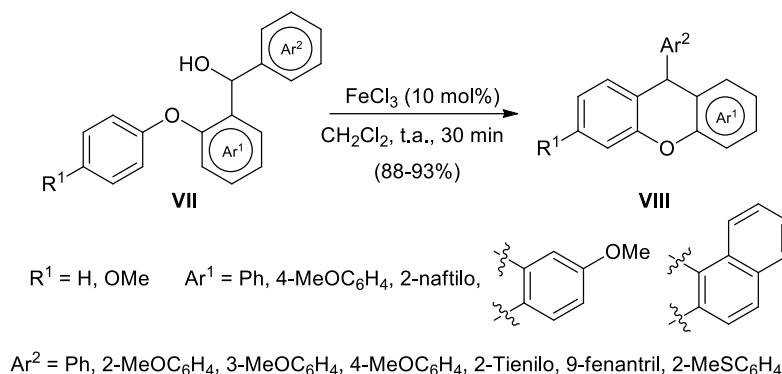


Esquema 1.3

La ciclación intramolecular de alcoholes bencílicos secundarios, empleando FeCl_3 como catalizador, ha sido descrita por Panda y col. como una metodología muy eficiente para acceder a 9-arilxantanos (Esquema 1.4).⁷⁴ Estos autores estudiaron la ciclación de los diarilcarbinos **VII** que poseen un grupo ariloxi en posición *orto* y diferente capacidad de estabilización del carbocatión intermedio, obteniéndose los xantanos **VIII** con muy buenos rendimientos.

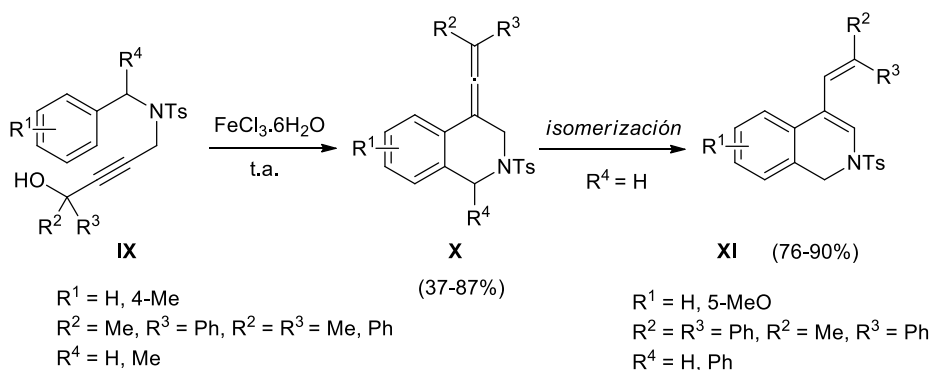
⁷³ S. Dhiman, S.-V. Ramasastry, *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 4299–4303.

⁷⁴ S.-K. Das, R. Singh, G. Panda, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 4757–4761.



Esquema 1.4

Por su parte, Zhou y col. describieron la primera ciclación de alcoholes propargílicos bencilamino sustituidos, tales como **IX**, catalizada por hierro (III). La reacción consiste en un proceso de alenilación / ciclación a través del ataque S_N del anillo aromático al alcohol propargílico generando los alenos **X**. Dependiendo de los sustituyentes estos alenos se isomerizan hasta los derivados de isoquinolina **XI** con rendimientos entre buenos y muy buenos (Esquema 1.5).⁷⁵

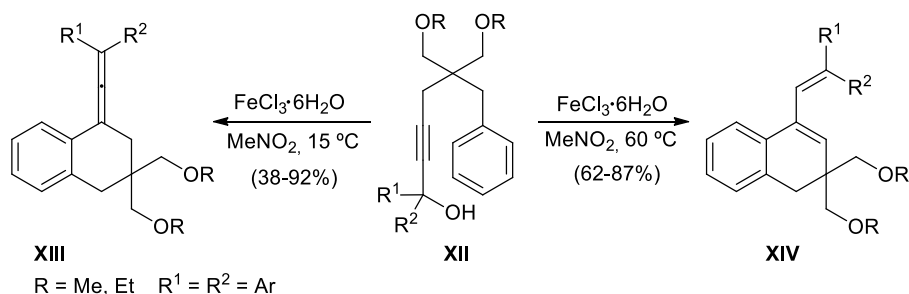


Esquema 1.5

Poco después, estos mismos autores también pusieron a punto la síntesis de dihidro y tetrahidronaftalenos **XIII** y **XIV** a partir de los alcoholes propargílicos **XII**, empleando de nuevo FeCl_3 como catalizador (Esquema 1.6).⁷⁶

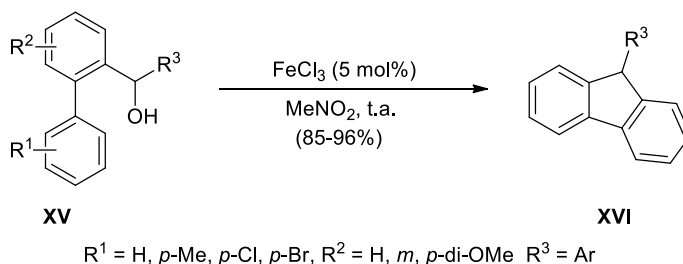
⁷⁵ W. Huang, P. Zheng, Z. Zhang, R. Liu, Z. Chen, X. Zhou, *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 6845–6848.

⁷⁶ W. Huang, L. Hong, P. Zhen, R. Liu, X. Zhou, *Tetrahedron* **2009**, 65, 3603–3610.



Esquema 1.6

También empleando FeCl₃ como catalizador, aunque anhidro en este caso, Jana y col. describieron la reacción de ciclación intramolecular de los biarilalcoholes **XV**, como una metodología eficiente para acceder a los fluorenos **XVI** con rendimientos entre buenos y excelentes (Esquema 1.7).⁷⁷

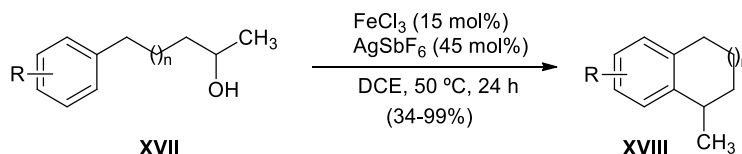


Esquema 1.7

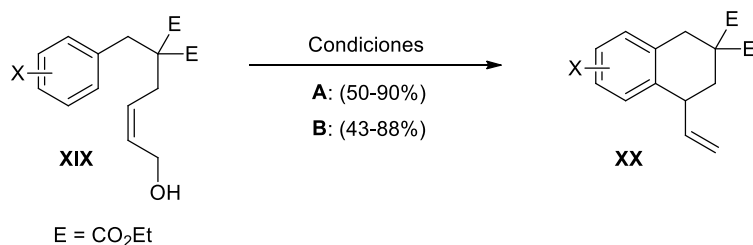
En este campo, el empleo de alcoholes no activados como electrófilos en reacciones de alquilación F.-C. continúa siendo un reto sin resolver completamente. En este contexto, Cook y col. pusieron a punto la reacción de alquilación intramolecular de los alcoholes alifáticos **XVII** en presencia de hierro (III) como catalizador, lo que permite obtener los productos **XVIII** (Esquema 1.8).⁷⁸ El empleo de AgSbF₆ es determinante en el resultado de la reacción ya que en ausencia de esta sal de plata la reacción no tiene lugar. El proceso transcurre de manera más rápida y con mejores rendimientos cuando el areno que actúa como nucleófilo posee sustituyentes electrón-dadores que cuando se trata de arenos con sustituyentes electrón deficientes.

⁷⁷ S. Sarkar, S. Maiti, K. Bera, S. Jalal, U. Jana, *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 5544–5547.

⁷⁸ R. Latisha, S.-P. Cook, *Org. Lett.* **2014**, 16, 2026–2029.

**Esquema 1.8**

La reacción F.-C. empleando alcoholes alílicos como electrófilos también ha sido ampliamente estudiada. En este sentido, Bandini y col. describieron que tanto el empleo de AgOTf, o de $(\text{Ph}_3\text{P})\text{AuCl}/\text{AgOTf}$, como catalizadores permitía llevar a cabo la reacción de alquilación F.-C. de arenos electrónicamente ricos empleando los alcoholes bencílicos **XIX** como electrófilos (Esquema 1.9, Ec 1).⁷⁹ La estereoquímica de la olefina de partida puede ser tanto *Z* como *E*, dando lugar a los 1-vinil-1,2,3,4-tetrahidronaftalenos **XX** con rendimientos entre moderados y buenos. El mecanismo de reacción que proponen estos autores implicaría, bien la coordinación del catalizador al doble enlace de la olefina y posterior ataque nucleofílico del areno, o bien la coordinación del metal al grupo hidroxilo para generar un catión alílico que, posteriormente, sería atrapado por el areno rico en densidad electrónica.



Condiciones A: AgOTf ó $[\text{Ph}_3\text{PAuCl}]/\text{AgOTf}$, DCE, 80 °C, 24–48 h Ec 1
 X = H, Me, 4-Ph, 4-BnO, 4-MeS, 3-MeO, 4-MeO, 2,4-(MeO)₂, 3,5-(MeO)₂

Condiciones B: FeCl_3 (10 mol%), MeNO_2 , 80 °C Ec 2
 X = 4-F, 4-Br, 4-Cl, 4-CN, 4-CO₂Me, 4-CO₂Et, 4-NO₂, 2-NO₂

Esquema 1.9

⁷⁹ M. Bandini, A. Eichholzer, P. Kotrusz, M. Tragni, S. Troisi, A-U. Ronchi, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 319–324.

Poco después, este mismo grupo de investigación describió la primera reacción de alquilación F.-C. de arenos electrón deficientes con alcoholes alílicos en presencia de un catalizador de hierro (III), lo que permitió obtener los productos **XX** funcionalizados con grupos electrón atractores con rendimientos entre moderados y buenos (Esquema 1.9, Ec 2).⁸⁰

También empleando alcoholes alílicos como sustratos de partida, Chan y col. describieron la reacción intramolecular de los 2-tosilaminofenilprop-1-en-3-oles **XXI**, en presencia del sistema catalítico AuCl₃/AgSbF₆, para acceder a las 1,2-dihidroquinolinas **XXII** (Esquema 1.10).⁸¹



Esquema 1.10

Por otra parte, los compuestos policíclicos basados en el esqueleto indólico son estructuras de gran importancia en Síntesis Orgánica debido a su presencia en innumerables productos naturales. En este sentido, la ciclación intramolecular de indoles con alcoholes alílicos podría ser considerada como una estrategia muy directa para acceder a este tipo de estructuras. Sin embargo, mientras que en la bibliografía existen descritos numerosos ejemplos de ciclación intramolecular de indoles con acetatos alílicos, las metodologías descritas a partir de los correspondientes alcoholes alílicos son bastante más escasas.

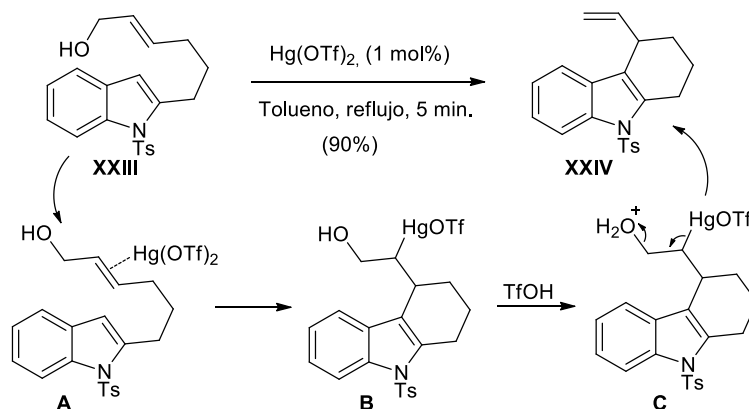
Por lo que hace referencia a ciclaciones intramoleculares de indoles hidroxifuncionalizados, en 2008 Nishizawa y col. describieron la reacción F.-C. intramolecular de indoles y alcoholes alílicos a partir de **XXIII**, en presencia de sales de Hg(II) (Esquema 1.11).⁸² Los autores proponen que la reacción transcurre mediante la coordinación del catalizador de mercurio al doble enlace para dar un complejo **A**. Posteriormente, se produciría el ataque nucleofílico del

⁸⁰ M. Bandini, M. Tragni, U.-A. Ronchi, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, 351, 2521–2524.

⁸¹ P. Kothandaraman, S.-J. Foo, P.-W. Chan, *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 5947–5952.

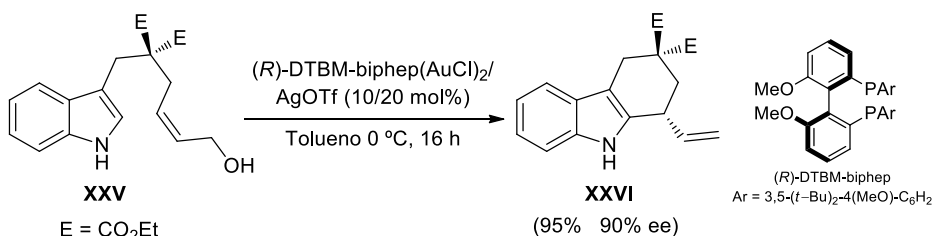
⁸² K. Namba, H. Yamamoto, I. Jasaki, K. Mori, H. Imagawa, M. Nishizawa, *Org. Lett.* **2008**, 10, 1767–1770.

indol al doble enlace activado y pérdida de un protón para dar lugar al intermedio organomercurio **B**. La protonación del grupo hidroxilo por el ácido trifílico, generado *in-situ*, conduce al catión oxonio **C** que, tras un proceso de desmercuración, conduce al *N*-tosil-4-viniltetrahidrocarbazol **XXIV**, el cual fue aislado de manera prácticamente cuantitativa.



Esquema 1.11

También en este campo Bandini describió la reacción de ciclación enantioselectiva de los alcoholes alílicos **XXV** en presencia de catalizadores de Au(I) quirales no racémicos para acceder a las estructuras policíclicas **XXVI** de forma enantioselectiva (Esquema 1.12).⁸³



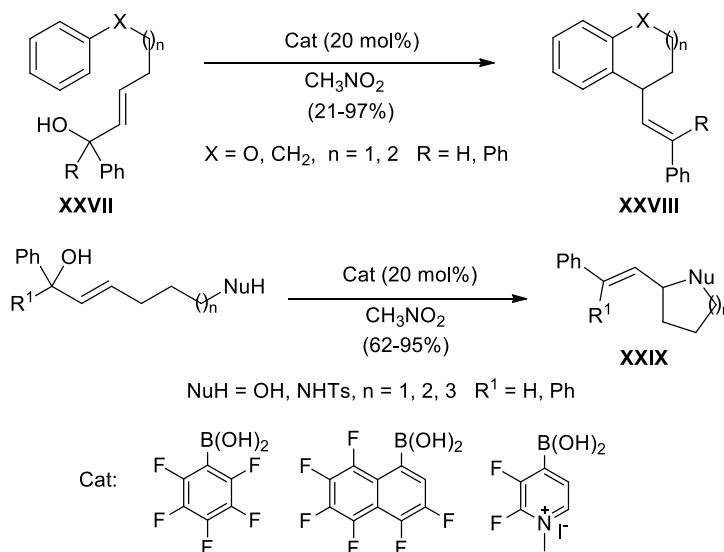
Esquema 1.12

Por otro lado, es conocido que los alcoholes alílicos, en presencia de ácidos borónicos como catalizadores, experimentan una transposición 1,3 del grupo hidroxilo.⁸⁴ Sin embargo, Hall y col. describieron que la presencia de un

⁸³ M. Bandini, A. Eicholzer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 9533–9537.

⁸⁴ H. Zheng, M. Lejkowski, D.-G. Hall, *Chem. Sci.* **2011**, 2, 1305–1310.

nucleófilo externo en la cadena lateral del alcohol alílico inhibe la transposición dando lugar a los productos de alquilación F.-C. de una manera suave y con rendimientos entre moderados y buenos (Esquema 1.13).⁸⁵ La optimización del proceso permitió concluir que los ácidos pentafluorofenil, hexafluoronaftil, y *N*-metil-2,3-difluoropiridinio borónicos son los que ofrecen mejores resultados en términos de rendimientos y tiempos de reacción, permitiendo aislar los productos **XXVIII** a partir de los alcoholes de partida **XXVII**.



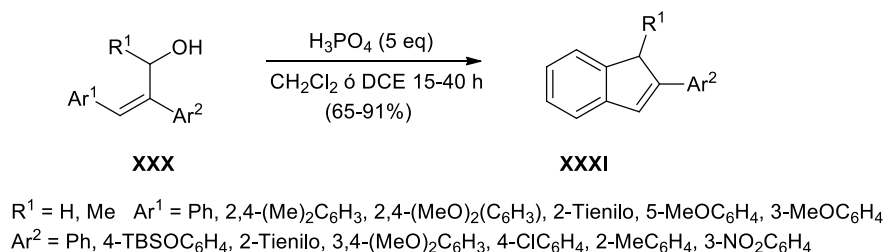
Esquema 1.13

Además, la reacción no está limitada a nucleófilos carbonados. Así, se pueden obtener heterociclos tales como tetrahidrofuranos, piranos, pirrolidinas, y piperidinas **XXXIX** con buenos rendimientos mediante el empleo de hidroxilos o aminas como nucleófilos internos. En cuanto a la naturaleza del alcohol de partida se comprobó que estos ácidos son capaces de catalizar la reacción S_N intramolecular de alcoholes bencílicos tanto secundarios como terciarios y alcoholes no bencílicos terciarios (Esquema 1.13). Más recientemente, Qu y col. llevaron a cabo esta misma reacción en ausencia de catalizador y empleando agua como disolvente.⁸⁶

⁸⁵ H. Zheng, S. Ghanbari, S. Nakamura, D.-G. Hall, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 6187–6190.

⁸⁶ F.-Z. Zhang, Y. Tian, G.-X. Li, J. Qu, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 1107–1115.

Por último, hay que reseñar que los ácidos de Brønsted también se han empleado en la S_N directa de alcoholes. En este sentido, Lautens y col. describieron la síntesis de una serie de indenos 2-aril sustituidos a partir de los alcoholes alílicos **XXX** en presencia de un exceso de ácido fosfórico (Esquema 1.14).⁸⁷ Esta reacción transcurre mediante una S_N directa del areno al grupo hidroxilo, y permite aislar los indenos **XXXI** con rendimientos entre buenos y excelentes.



Esquema 1.14

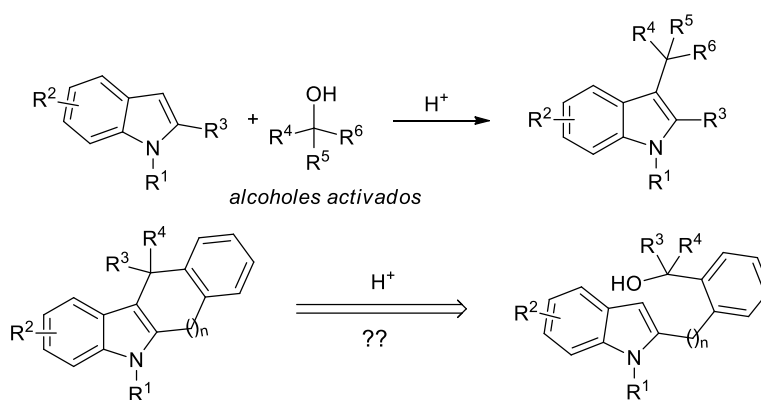
1.2 OBJETIVO

Como ya se ha comentado en el apartado de Antecedentes Generales de esta memoria, el empleo de alcoholes como electrófilos en la reacción F.-C. presenta múltiples ventajas desde el punto de vista de la economía atómica. Si, además, el catalizador empleado es una molécula sencilla de naturaleza orgánica la reacción es prácticamente ideal ya que únicamente genera agua como subproducto, no implicando el uso de metales en el proceso.

Por otra parte, los compuestos policíclicos que contienen indol en su estructura son de gran relevancia sintética debido a que dicho heterociclo se encuentra presente en un gran número de productos con actividad biológica. A la vista de los antecedentes cabe mencionar que, a pesar de que en la bibliografía existen varios ejemplos de ciclación intramolecular de alcoholes alílicos con arenos, únicamente existían dos ejemplos en los que se empleaba indol como nucleófilo (Ver Esquemas 1.11 y 1.12). Además, en uno de ellos se utiliza como catalizador un compuesto de mercurio (II), con las implicaciones medioambientales que trae como consecuencia el empleo de sales de este metal.

⁸⁷ J. Panteleev, R.-Y. Huang, E.-K. Lui, M. Lautens, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5314–5317.

Por lo tanto, y como continuación al trabajo que se llevaba realizando en el grupo relativo al empleo de ácidos de Brønsted en la reacción de alquilación directa de indoles con alcoholes π -activados, nos propusimos como objetivo estudiar su versión intramolecular, con el aliciente añadido de poder acceder a estructuras policíclicas basadas en el esqueleto indólico (Esquema 1.15). Esta metodología podría ser muy versátil ya que, mediante el diseño apropiado de los sustratos de partida, se podría acceder a una amplia variedad de productos policíclicos con estructura de indol.



Esquema 1.15

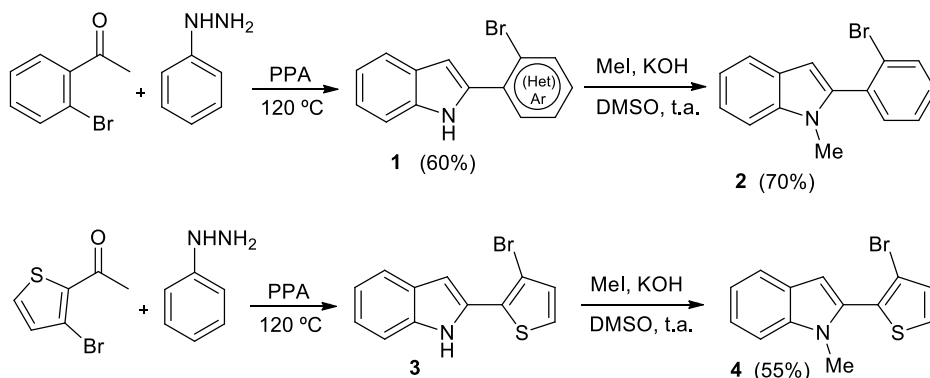
1.3 DISCUSIÓN DE RESULTADOS

1.3.1 Síntesis de los indoles hidroxifuncionalizados de partida

Para comenzar el estudio en primer lugar, se llevó a cabo la síntesis de una familia de alcoholes π -activados que presentan un núcleo indólico en su estructura. En general la preparación de estos alcoholes implicó utilizar como producto de partida un derivado indólico que presenta un átomo de bromo en una posición adecuada sobre la cual se introduce posteriormente un grupo hidroxialquilo.

La obtención de los alcoholes **5** y **6** se llevó a cabo a partir de los bromoindoles **1**, **2** y **4**, obtenidos a su vez mediante la síntesis de indoles de Fisher, haciendo reaccionar la 2'-bromoacetofenona o el 2-acetil-3-

bromotiofeno con fenilhidrazina en ácido polifosfórico (PPA).⁸⁸ Posteriormente, el átomo de nitrógeno del indol fue metilado por tratamiento de **1** y **3** con MeI en medio básico⁸⁹ (Esquema 1.16).



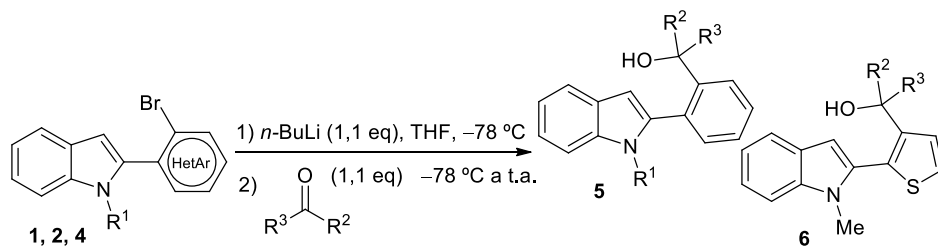
Esquema 1.16

La reacción de **1**, **2** y **4** con *n*-BuLi, en THF y a baja temperatura, seguido de la adición de un compuesto carbonílico condujo a la formación de los alcoholes **5** y **6** con rendimientos moderados (Tabla 1.1). De esta manera se prepararon una serie de alcoholes bencílicos tanto secundarios como terciarios y con sustituyentes tanto electrón dadores como atractores en el arilo procedente del carbonilo (entradas 1–3, 9–14, 17 y 18). Se sintetizaron también alcoholes alílicos (entradas 6 y 15) y propargílicos internos (entradas 7 y 8), además de alcoholes secundarios (entrada 16) y terciarios (entradas 4 y 5) procedentes de aldehídos y cetonas alifáticas, respectivamente. Para el intercambio Br–Li se empleó 1 equivalente de *n*-BuLi excepto en el caso del indol **1** para el que se requieren 2 equivalentes debido a la presencia del *N*-H. En algunos casos (entradas 2–5, 8, 9, 11–13 y 17) no se llevó a cabo la purificación cromatográfica de los alcoholes y se emplearon directamente en el siguiente paso.

⁸⁸ C. M. So, C. P. Lau, F. Y. Kwong, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 8059–8063.

⁸⁹ H. Heany, S. V. Ley, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1973**, 499–500.

Tabla 1.1 Síntesis de los alcoholes 5 y 6

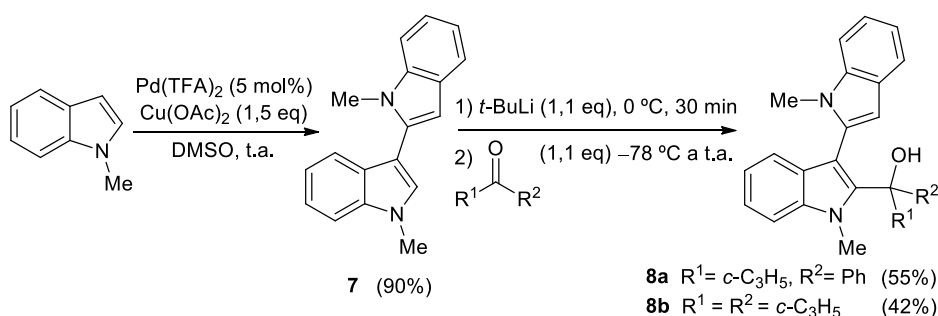


Entrada	Indol	R ¹	R ²	R ³	Producto	Rto(%) ^a
1	2	Me	Me	Ph	5a	64
2	2	Me	<i>c</i> -C ₃ H ₅	Ph	5b	— ^b
3	2	Me	Et	2-Th	5c	— ^b
4	2	Me	Me	<i>c</i> -C ₃ H ₅	5d	— ^b
5 ^c	1	H	Me	<i>c</i> -C ₃ H ₅	5e	— ^b
6	2	Me	Me	(<i>E</i>)-PhCH=CH-	5f^c	62
7	2	Me	Me	3-ThC≡C	5g	59
8	2	Me	<i>c</i> -C ₃ H ₅	PhC≡C	5h	— ^b
9	2	Me	4-MeOC ₆ H ₄	H	5i	— ^b
10 ^c	1	H	4-MeOC ₆ H ₄	H	5j	49
11	2	Me	4-ClC ₆ H ₄	H	5k	— ^b
12 ^c	1	H	4-ClC ₆ H ₄	H	5l	— ^b
13	2	Me	5-Me-2-Fur	H	5m	— ^b
14 ^c	1	H	2-Th	H	5n	51
15	2	Me	(<i>E</i>)-PhCH=CH-	H	5o	55
16	2	Me	<i>n</i> -Pr	H	5p	45
17	4	Me	<i>c</i> -C ₃ H ₅	Ph	6a	— ^b
18	4	Me	4-MeC ₆ H ₄	4-MeC ₆ H ₄	6b	50

^aRendimiento de producto aislado referido al indol de partida **1**, **2**, **4**. ^bNo se llevó a cabo purificación cromatográfica. ^cReacción llevada a cabo empleando 2,1 eq de *n*-BuLi. 2-Th = 2-Tienilo. 5-Me-2-Th = 5-Metil-fur-2-ilo. 3-Th = 3-Tienilo.

Por otra parte la preparación de los alcoholes **8**, que presentan dos restos indólicos en su estructura, fue llevada a cabo a partir del bisindol **7**, preparado

mediante una metodología desarrollada por Zhang y col. en 2010.⁹⁰ Estos autores, describieron la reacción de homoacoplamiento de indoles catalizada por un complejo de paladio (II), en presencia de $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ que genera el bisindol **7** con excelente rendimiento. Su tratamiento con $t\text{-BuLi}$ a 0°C durante 30 min, y posterior adición del correspondiente compuesto carbonílico, condujo a la obtención de los alcoholes **8** con rendimientos moderados (Esquema 1.17).

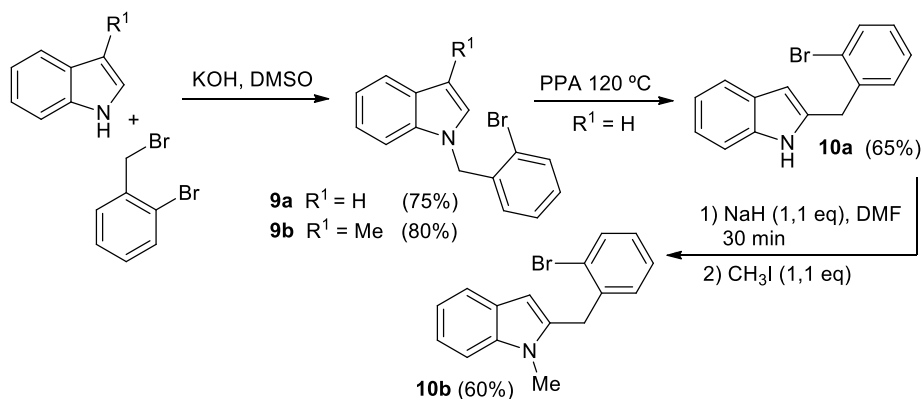


Esquema 1.17

Por último, decidimos también sintetizar los derivados indólicos **9**, en los que la cadena lateral que soporta el átomo de bromo se encuentra sobre el átomo de nitrógeno, y **10**, en los que dicha cadena lateral se encuentra sobre el C-2 del indol pero posee un eslabón más que los indoles **1** y **2** (Esquema 1.18). Para ello, en primer lugar, se llevó a cabo la reacción entre el indol o el 3-metilindol y el bromuro de 2-bromobencilo en medio básico para dar lugar a **9a** y **9b**, respectivamente. El tratamiento de **9a** a reflujo de PPA condujo a la obtención de **10a** a través de un reagrupamiento del resto bencílico de la posición 1 a la 2 del anillo indólico.⁹¹ Finalmente, la reacción de metilación de **10a** permitió preparar **10b** con un 60% de rendimiento (Esquema 1.18)

⁹⁰ Z. Liang, J. Zhao, Y. Zhang, *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 170–177.

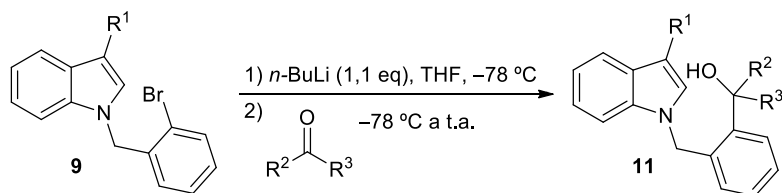
⁹¹ P. Wicdenan, S. Blechert, *Synth. Commun.* **1997**, 27, 2033–2039.



Esquema 1.18

Una vez sintetizados estos derivados indólicos con átomos de bromo en su estructura se procedió a la síntesis de una variedad de alcoholes secundarios y terciarios, **11** y **12**, de manera análoga a los alcoholes **5** y **6** (Tablas 1.2 y 1.3), que fueron obtenidos con rendimientos entre moderados y buenos.

Tabla 1.2 Síntesis de los alcoholes 11a-g



Entrada	Indol	R ¹	R ²	R ³	11	Rto (%) ^a
1	9a	H	<i>c</i> -C ₃ H ₅	Ph	11a	71
2	9a	H	Me	Me	11b	40
3	9a	H	H	4-MeOC ₆ H ₄	11c	50
4	9b	Me	H	4-MeOC ₆ H ₄	11d	49
5	9b	Me	H	<i>i</i> -Pr	11e	51
6	9b	Me	Me	4-MeOC ₆ H ₄	11f	73
7	9b	Me	4-MeC ₆ H ₄	4-MeC ₆ H ₄	11g	67

^aRendimiento de producto aislado referido al indol de partida **9**.

Tabla 1.3 Síntesis de los alcoholes 12a-h

Entrada	Indol	R ¹	R ²	R ³	12	Rto (%) ^a
1 ^b	10a	H	4-MeC ₆ H ₄	4-MeC ₆ H ₄	12a	52
2 ^b	10a	H	H	4-MeOC ₆ H ₄	12b	40
3	10b	Me	<i>c</i> -C ₃ H ₅	Me	12c	62
4	10b	Me	<i>c</i> -C ₃ H ₅	Ph	12d	48
5	10b	Me	Me	2-Th	12e	60
6	10b	Me	H	4-MeOC ₆ H ₄	12f	56
7	10b	Me	H	2-Th	12g	— ^c
8	10b	Me	H	(<i>E</i>)-CH=CH-Ph	12h	64

^aRendimiento de producto aislado referido al indol de partida **10**. ^bReacción llevada a cabo empleando 2,1 eq de *n*-BuLi. ^cNo se llevó a cabo purificación cromatográfica. 2-Th = 2-Tienilo.

1.3.2 Reacción de ciclación intramolecular de indoles con alcoholes catalizada por ácido de Brønsted

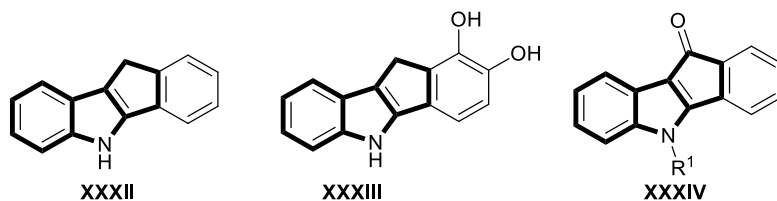
1.3.2.1 Síntesis de 5,10 dihidroindeno[1,2-*b*]indoles

El esqueleto de indeno[1,2-*b*]indol presenta gran relevancia debido a sus propiedades biológicas y farmacológicas.⁹² Entre estos derivados, es de especial interés el 5,10-dihidroindeno[1,2-*b*]indol **XXXII** por ser un intermedio clave en la preparación del reactivo BARAC-Fluor.⁹³ Los productos **XXXIII** y **XXXIV**, poseen una potente actividad anticancerígena⁹⁴ (Esquema 1.19).

⁹² (a) S.-E. Lewis, *Tetrahedron* **2006**, 62, 8655–8681. (b) T. Higuchi, T. Kawasaki, *Nat. Prod. Rep.* **2007**, 24, 843–868. (c) P. Rongved, G. Kirsh, Z. Bouaziz, J. José, M. Le Borgne, *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, 69, 465–479.

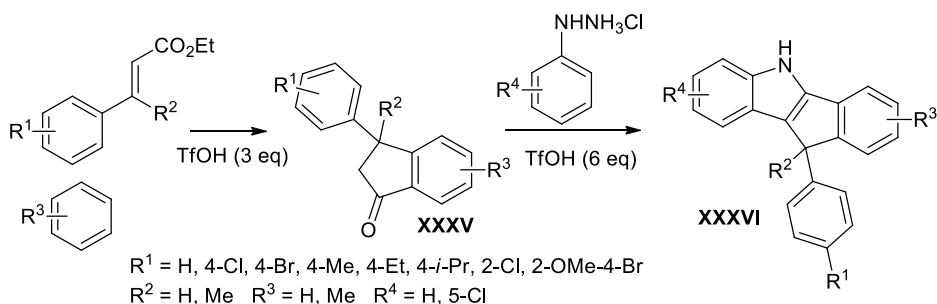
⁹³ (a) J.-C. Jewett, E.-M. Sletten, C.-R. Bertozzi, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 3688–3690. (b) J.-C. Jewett, C.-R. Bertozzi, *Org. Lett.* **2011**, 13, 5937–5939.

⁹⁴ M. Kashyap, S. Kandekar, A.-T. Baviskar, D. Das, R. Preet, P. Mohapatra, S.-R. Satapathy, S. Siddharth, S.-K. Guchhait, C.-N. Kundu, U.-C. Banerjee, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, 23, 934–938.



Esquema 1.19

Sin embargo, a pesar del interés que despiertan estas estructuras por sus posibles aplicaciones, no existen prácticamente metodologías generales que permitan acceder a 5,10-dihidroindeno[1,2-*b*]indoles con variedad de sustituyentes en la posición 10. En este contexto, recientemente ha sido descrito un proceso “*one-pot*” que permite acceder a 10-fenil-5,10-dihidroindeno[1,2-*b*]indoles promovido por ácido triflico (Esquema 1.20).⁹⁵ El proceso global implica una reacción dominó F.–C. / acilación intramolecular de cinamatos de etilo hasta las correspondientes indanonas **XXXV**, seguido de una reacción de indolización de Fisher. Esta metodología permitió aislar los dihidroindeno[1,2-*b*]indoles **XXXVI** con centros tanto terciarios como cuaternarios en posición 10, si bien el modelo de sustitución en esta posición se encuentra limitado a un sustituyente arilo en el caso de los terciarios, o bien a un grupo Me y otro arilo en el caso de los cuaternarios (Esquema 1.20).

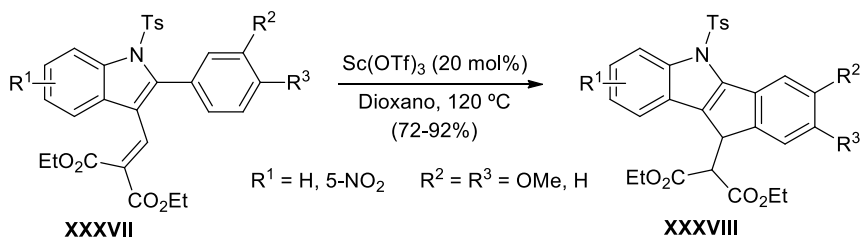


Esquema 1.20

Por otra parte, la ciclación intramolecular de 2-((2-fenil-1-tosil-1*H*-indol-3-il)metilen)malonatos de dietilo **XXXVII** catalizada por triflato de escandio, condujo a la formación de los 10-malonato-5,10-dihidroindeno[1,2-*b*]indoles **XXXVIII** con muy buenos rendimientos. Una vez más, la sustitución sobre la

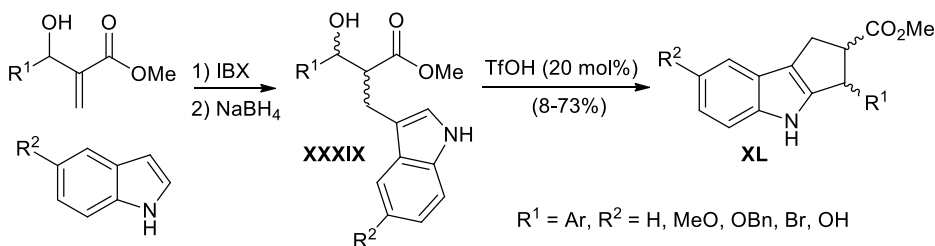
⁹⁵ A.-G. Reddy, G. Satyanarayana, *Synthesis* **2015**, 47, 1269–1279.

posición 10 se encuentra limitada por el modelo de sustitución del producto de partida que implica obligatoriamente la presencia de un grupo malonato en el C-10 del producto final (Esquema 1.21).⁹⁶



Esquema 1.21

Más recientemente ha sido descrita una ruta sintética para acceder a los ciclopenta[*b*]indoles **XL** mediante una ciclación F.-C. en **XXXIX** catalizada por ácido triflico (Esquema 1.22).⁹⁷ A su vez, **XXXIX** se obtuvo mediante una reacción de Michael oxidante entre aductos de Morita-Baylis-Hillman (MBH) e indoles en presencia de IBX. Posteriormente, la reducción del grupo carbonilo generado *in-situ* conduce al β-hidroxiéster **XXXIX**. El proceso global consta de tres pasos y permite obtener los ciclopenta[*b*]indoles con rendimientos de moderados a buenos, aunque el modelo de sustitución de estos productos se encuentra limitado. En la posición 1 y 2 del ciclopenta[*b*]indol únicamente pueda haber un grupo metileno y un carboxilato, respectivamente. Además, el sustituyente R^1 sobre la posición 3 está limitado a restos arílicos capaces de estabilizar carbocationes, no habiéndose observado reacción cuando este resto es alquílico (Esquema 1.22).



Esquema 1.22

⁹⁶ C. H Oh, H. S. Park, N. Park, S. Kim, L. Piao, *Synlett*. **2014**, 25, 579–585.

⁹⁷ M. Santos, D. Fernández, M. Rodríguez, T. Regiani, A. Andricupolo, A. Lúcia, D. Vendramini, J. de Carvalho, M. Eberlin, F. Coehlo, *J. Org.Chem.* **2016**, 81, 6626–6639.

En este contexto, nosotros pensamos que la reacción de ciclación intramolecular de los alcoholes **5** podría ser una estrategia adecuada para acceder a indeno[1,2-*b*]indoles mono y di-sustituídos en posición 10. Para abordar el objetivo propuesto se llevó a cabo la reacción de los alcoholes **5** bajo las condiciones estándar encontradas por nuestro grupo para la S_N directa de alcoholes π -activados: PTSA (5 mol%), acetonitrilo como disolvente y temperatura ambiente. Además, teniendo en mente la importancia que supone en Síntesis Orgánica la construcción de centros cuaternarios con sustituyentes carbonados, en primer lugar, decidimos ensayar la reacción intramolecular de los sustratos **5a-h**, para acceder a 5,10-dihidroindeno[1,2-*b*]indoles con un centro cuaternario en posición 10 (Tabla 1.4).

Tabla 1.4 Síntesis de los 5,10-dihidroindeno[1,2-*b*]indoles 13a-h^a

Reaction scheme: Alcohol **5** (with substituents R¹, R², R³) reacts with PTSA (5 mol%) in CH₃CN at room temperature to form product **13**.

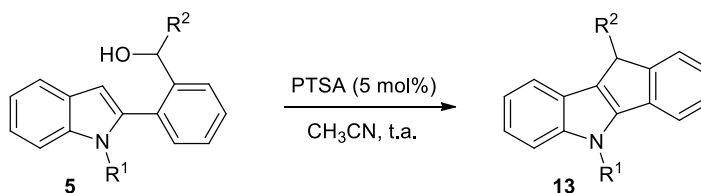
Entrada	5	R ¹	R ²	R ³	13	Rto (%) ^b
1	5a	Me	Me	Ph	13a	90
2 ^c	5b	Me	<i>c</i> -C ₃ H ₅	Ph	13b	85
3 ^c	5c	Me	Et	2-Th	13c	80
4 ^c	5d	Me	Me	<i>c</i> -C ₃ H ₅	13d	63
5 ^c	5e	H	Me	<i>c</i> -C ₃ H ₅	13e	73
6	5f	Me	Me	(<i>E</i>)-PhCH=CH	13f	80
7	5g	Me	Me	3-ThC≡C	13g	80
8 ^c	5h	Me	<i>c</i> -C ₃ H ₅	PhC≡C	13h	88

^aCondiciones de reacción: **5** (0,5 mmol), PTSA (5 mg), MeCN (1 ml). ^bRendimiento de producto aislado referido al indol de partida. ^cLlevada a cabo con el crudo de los alcoholes correspondientes. 2-Th = 2-Tienilo.

En general la reacción transcurrió de manera muy limpia para todos los alcoholes ensayados tanto alílicos, como bencílicos y propargílicos, además de para los alifáticos, en tiempos cortos y con la generación de agua como único subproducto, permitiendo aislar los 5,10-dihidroindeno[1,2-*b*]indoles **13a-h** disustituídos en el C-10 con rendimientos entre buenos y excelentes (Tabla 1.4). Además, cabe resaltar que tal y como se muestra en las entradas 6–8, sobre la

posición 10 se puede encontrar tanto un sustituyente alquenilo (entrada 6) como uno alquinilo (entradas 7 y 8), hecho que podría ser muy interesante de cara a posibles funcionalizaciones posteriores del indenoindol. El núcleo indólico empleado como nucleófilo para la reacción intramolecular puede presentar tanto un *N*-metilo como un *N*-*H*, dando buenos resultados en ambos casos. Cabe destacar que para ninguno de los alcoholes ensayados se observó la formación de productos procedentes de reacciones de eliminación.

Tabla 1.5 Síntesis de 5,10-dihidroindeno[1,2-*b*]indoles 13i-p^a



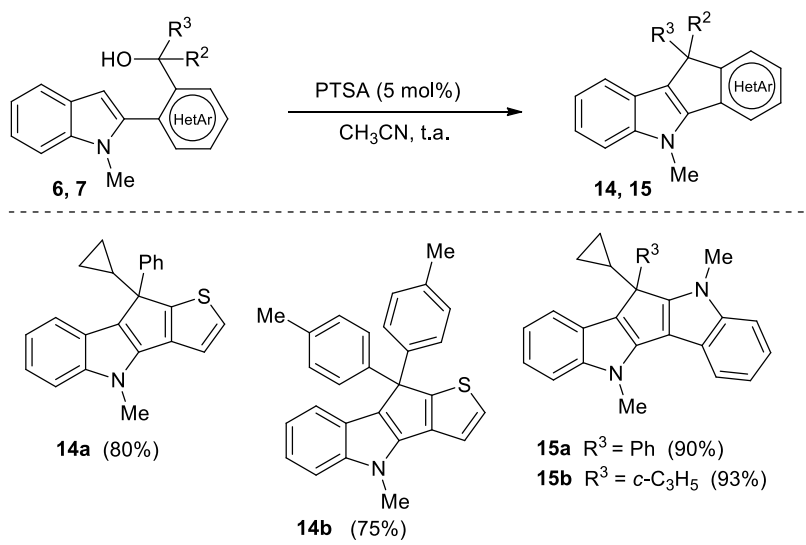
Entrada	5	R ¹	R ²	13	Rto (%) ^b
1 ^c	5i	Me	4-MeOC ₆ H ₄	13i	97
2	5j	H	4-MeOC ₆ H ₄	13j	80
3 ^c	5k	Me	4-ClC ₆ H ₄	13k	82
4 ^c	5l	H	4-ClC ₆ H ₄	13l	65
5 ^c	5m	Me	2-Fur	13m	55
6	5n	H	2-Th	13n	80
7	5o	Me	(<i>E</i>)-PhCH=CH	13o	79
8 ^{c,d}	5p	Me	<i>n</i> -Pr	13p	69

^aCondiciones de reacción: **5** (0,5 mmol), PTSA (5 mg), MeCN (1 ml). ^bRendimiento de producto aislado referido al indol de partida. ^cLlevada a cabo con el crudo de los alcoholes correspondientes. ^dReacción realizada a 50 °C en DCE, en presencia de FeCl₃ (15 mol%) y AgSbF₆ (45 mol%). 2-Th = 2-Tienilo. 3-Th = 3-Tienilo. 2-Fur = 2-Furilo.

Alcoholes bencílicos secundarios (Tabla 1.5), menos activados que los terciarios para la reacción F.-C intramolecular, también condujeron a buenos resultados cuando en el anillo aromático de la posición bencílica se encuentran tanto sustituyentes electrón-dadores (entradas 1 y 2), como electrón-atractores (entradas 3 y 4), o heteroaromáticos (entradas 5 y 6). De igual manera, también fue posible el empleo de sustratos alílicos (entrada 7), lo que permitió aislar el indenoindol **13o** con un centro terciario que soporta un sustituyente alquenilo. Por el contrario, el sustrato **5p**, alcohol secundario con un sustituyente alifático,

únicamente condujo, bajo nuestras condiciones de reacción, a productos de descomposición. Sin embargo, mediante el empleo de las condiciones descritas recientemente por Cook y col. para la reacción de S_N directa de alcoholes no activados, basadas en el empleo del sistema catalítico $FeCl_3/AgSbF_6$,⁷⁸ también fue posible aislar el indenoindol **13p** con buen rendimiento (entrada 8).

Por otra parte, la sustitución del anillo de fenilo en posición 2 del indol de partida **5** por otro anillo heterocíclico, tal como tiofeno u otra molécula de indol, no tuvo efecto negativo sobre el transcurso de la reacción (Esquema 1.23). De esta manera, la reacción de los sustratos de partida **6** y **7**, en presencia de PTSA, condujo a un resultado análogo a lo descrito para los sustratos anteriores. Esta reacción permitió la obtención de los dihidrociclopenta[1,2-*b*]indoles que presentan un anillo de tiofeno **14a,b** o de indol **15a,b** fusionado, y un centro cuaternario en posición 10. Además, cabe destacar que este tipo de compuestos no tenía precedentes en la bibliografía y han sido sintetizados por primera vez en esta memoria con rendimientos entre buenos y excelentes.

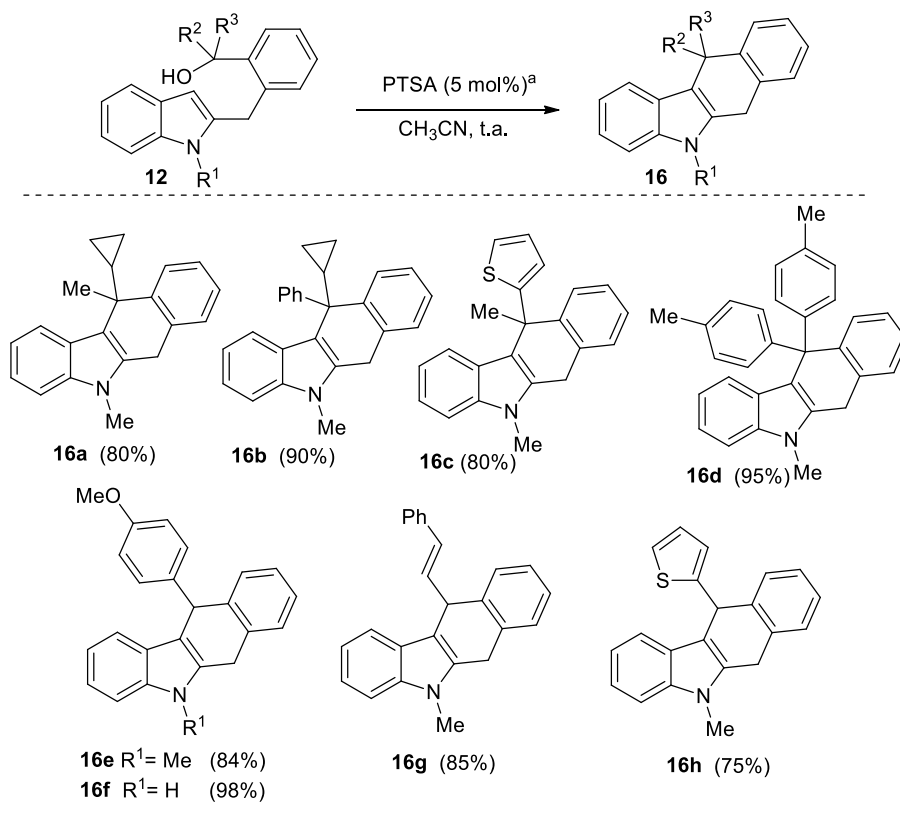


Esquema 1.23

1.3.2.2 Síntesis de 6,11-dihidro-5*H*-benzo[*b*]carbazoles

Los 6,11-dihidro-5*H*-benzo[*b*]carbazoles presentan interés como productos para acceder a benzo[*b*]carbazoles, estructuras privilegiadas por su gran número de aplicaciones, y cuya síntesis se discutirá con más detalle en el Capítulo 3. A pesar de ello, las rutas para acceder a 6,11-dihidro-5*H*-benzo[*b*]carbazoles con diferentes modelos de sustitución en posición 11 son bastante escasas.

Siendo conscientes de la versatilidad de esta nueva metodología para la construcción de sistemas policíclicos con indol condensados, y considerando el interés por desarrollar una nueva ruta para acceder a 6,11-dihidro-5*H*-benzo[*b*]carbazoles, se diseñaron los sustratos de partida **12**, en los que se ha alargado un eslabón la cadena lateral en la que se encuentra el grupo hidroxilo, y se estudiaron sus reacciones de alquilación intramolecular en presencia de PTSA como catalizador (Esquema 1.24). Bajo las condiciones de reacción ensayadas, los alcoholes **12** tanto terciarios (**12a-d**) como secundarios (**12e-h**) se comportaron de manera análoga a lo descrito en el apartado anterior conduciendo, en este caso, a la formación de los 6,11-dihidro-5*H*-benzo[*b*]carbazoles **16** sustituidos en posición 11 por restos alquílicos (**16a**), arílicos (**16b,d-f**), heteroarílicos (**16c,h**), y alqueno (**16g**) con muy buenos rendimientos. Cabe señalar que en el caso de los dihidrocarbazoles **16e-h**, en los que la posición 11 es un centro terciario, no se observó en ningún caso su oxidación a los correspondientes benzo[*b*]carbazoles.



Esquema 1.24

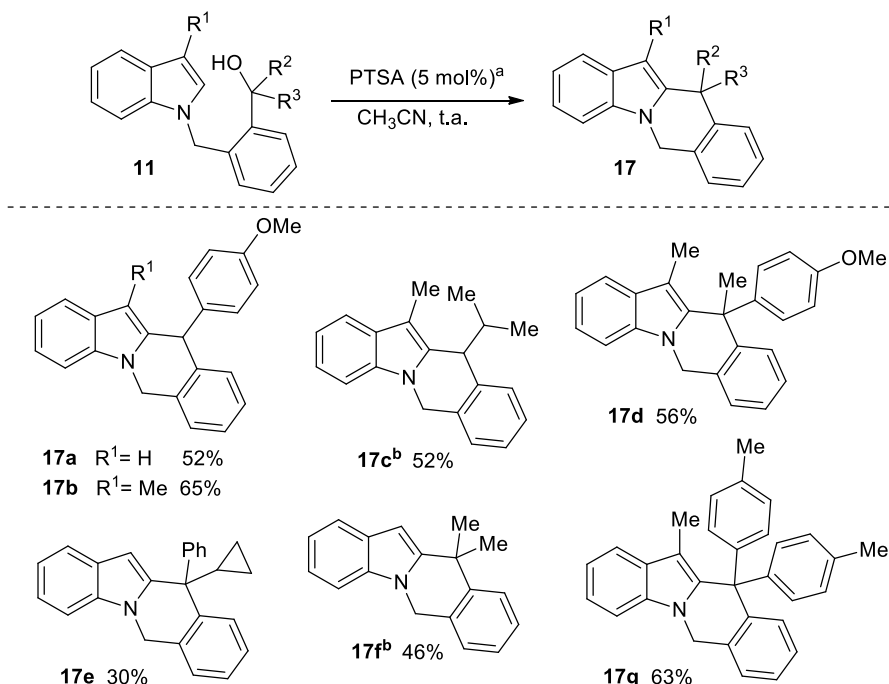
1.3.2.3 Síntesis de 6,11-dihidroindolo[1,2-*b*]isoquinolinas

Finalmente, nos planteamos la posibilidad de extender la ciclación intramolecular de indoles con alcoholes a la construcción de anillos de seis miembros basados en el esqueleto modelo de isoquinolina (Esquema 1.25). Esta estrategia implicaría que la reacción F.-C. intramolecular del indol con alcoholes como electrófilos tendría lugar por la posición 2 del mismo, menos nucleofílica que la posición 3.



Esquema 1.25

Para abordar este último objetivo se eligió como sustrato modelo el alcohol **11a**, que no posee sustituyente en el C-3 del indol. Su reacción en presencia de cantidades catalíticas de PTSA condujo a la formación de la 6,11-dihidroindolo[1,2-*b*]isoquinolina **17a** con un rendimiento moderado (Esquema 1.26). Posteriormente, estudiamos el alcance de la reacción para una serie de alcoholes **11b-g** sintetizados anteriormente. En general, y como cabría esperar, la reacción transcurre de manera más lenta que para los sustratos previamente estudiados, probablemente debido a la menor nucleofilia del C-2 del indol, siendo los rendimientos consistentemente inferiores en estos casos. Aún así, ha sido posible sintetizar una variedad de dihidroindolo[1,2-*b*]isoquinolinas **17a-g** con centros tanto terciarios como cuaternarios en posición 11, aunque con rendimientos moderados. En el caso de emplear alcoholes secundarios con un resto alquílico (**11c**) o terciarios con dos restos alquílicos (**11f**) la ciclación se tuvo que realizar de nuevo con el sistema catalítico FeCl₃/AgSbF₆ (Esquema 1.26).



^aCondiciones de reacción: **11** (0,5 mmol), PTSA (5 mg), MeCN (1 ml). Rendimiento de producto aislado referido al indol de partida. ^bReacción llevada a cabo a 50 °C en DCE, en presencia de FeCl_3 (15 mol%), AgSbF_6 (45 mol%).

Esquema 1.26

1.4 CONCLUSIONES

En este primer capítulo de la Tesis se ha estudiado la reacción de ciclación intramolecular de alcoholes con indoles en presencia de PTSA como catalizador. Esta metodología es una extensión de la versión intermolecular previamente estudiada por nuestro grupo, y ha permitido el acceso a valiosas estructuras policíclicas. La reacción de alcoholes e indoles, bajo las condiciones descritas, presenta importantes ventajas como la economía atómica y la generación de agua como único subproducto de reacción.

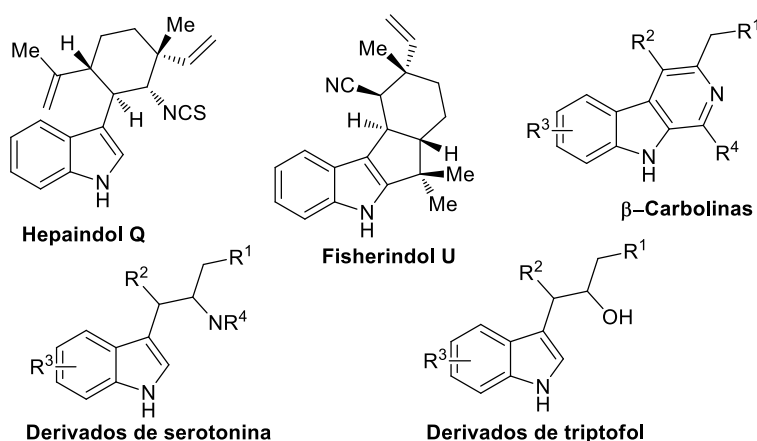
La metodología desarrollada es muy versátil ya que, mediante el diseño adecuado de los indoles de partida, ha sido posible acceder a una gran variedad de estructuras basadas en el esqueleto indólico tales como benzociclopenta[*b*]indoles, dihidro-5*H*-benzo[*b*]carbazoles y dihidroindolo[1,2-*b*]isoquinolinas, con buenos rendimientos y de una manera sencilla. Los productos así sintetizados presentan diferentes modelos de sustitución. Además,

aquellos alcoholes menos activados, que no reaccionan bajo las condiciones descritas por el grupo, fueron ciclados con buenos resultados empleando el sistema catalítico $\text{FeCl}_3/\text{AgSbF}_6$, lo que permitió ampliar el rango de sustituyentes presentes en determinadas posiciones de los sistemas heterocíclicos preparados.

CAPÍTULO 2 Síntesis de α -indolilcetonas funcionalizadas por sustitución nucleofílica de α - indolilaciloínas

2.1 ANTECEDENTES

Las α -indolilcetonas son sustratos de partida muy interesantes para la síntesis de moléculas con potencial actividad biológica entre las que cabe destacar el Hepaíndol Q, el Fisheríndol U, β -carbolinas, así como derivados de la serotonina y el triptofol (Esquema 2.1).⁹⁸



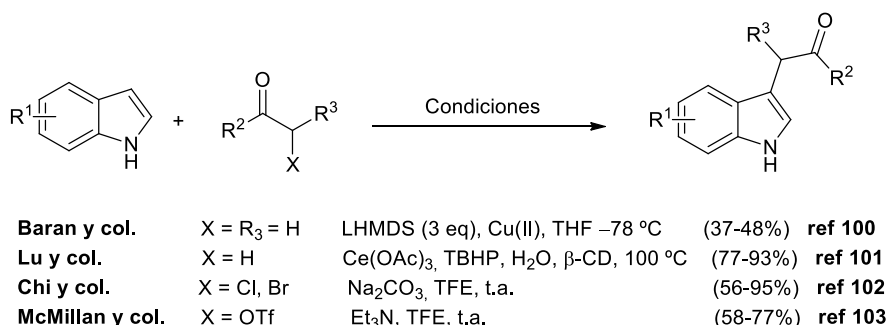
Esquema 2.1

Tradicionalmente, la síntesis de α -indolilcetonas se ha llevado a cabo en varios pasos, como por ejemplo: apertura de epóxidos con cloruro de indolilmagnesio seguido de la oxidación del alcohol,⁹⁹ por reacción de amidas de Weinreb con reactivos de Grignard, o mediante reacciones de condensación de cetonas con indoles protegidos, seguidas de un proceso de hidroxilación y oxidación.

⁹⁸ (a) A.-J. Kochanowska, M.-T. Hamann, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 4489–4497. (b) H.-J. Knölker, K. Reddy, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 4303–4427. (c) E. Duval, D. Cuny, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5411–5413. (d) S. Garden, R. Da Silva, A. Pinto, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 8399–8412. (e) P.-S. Baran, J.-M. Richter, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15394–15396.

⁹⁹ A. Ghosh, W. Wang, J.-P. Freeman, J. Althaus, P.-F. Von Voigtlander, T. Scallan, S. Mizsak, J. Szmuszkowicz, *Tetrahedron* **1991**, *47*, 8653–8662.

Metodologías más directas para la síntesis de α -indolilcetonas implican la reacción directa de indoles con compuestos carbonílicos. En este contexto, en 2004 Baran y col. describieron la reacción de acoplamiento de indoles *NH* y enolatos generados *in situ*, en presencia de LHMDs como base y Cu(II) como agente oxidante (Esquema 2.2).¹⁰⁰ Esta metodología fue aplicada a la síntesis de productos naturales como el Fisherindol o el Hepaíndol Q entre otros.



Esquema 2.2

Una metodología muy eficiente y benigna con el medio ambiente fue descrita posteriormente por Hu-Lu y col. (Esquema 2.2).¹⁰¹ Estos autores llevaron a cabo el acoplamiento oxidante de indoles y cetonas en presencia de Ce(OAc)₃ como catalizador e hidropéroxido de *t*-butilo como agente oxidante. La reacción se realiza en presencia de β -ciclodextrina como catalizador de transferencia de fase y da lugar a las α -indolilcetonas con muy buenos rendimientos.

Por otra parte, los cationes oxialfílicos, generados *in situ* a partir de α -halocetonas en medio básico, pueden reaccionar con nucleófilos. Esta estrategia ha sido empleada por Chi y col. para acceder a α -indolilcetonas partiendo de α -halocetonas e indoles, y empleando Na₂CO₃ como base.¹⁰² La reacción está muy influenciada por el tipo de base empleada y, así, en presencia de NaHCO₃ la reacción no tiene lugar mientras que el empleo de NaOH condujo a una mezcla de productos debido a la formación de aductos derivados del reagrupamiento de Favorskii. Sin embargo, el empleo de bases orgánicas como la Et₃N o la pirrolidina permitieron obtener la α -indolilcetonas, aunque con menor rendimiento y tiempos más prolongados de reacción. Poco después McMillan y

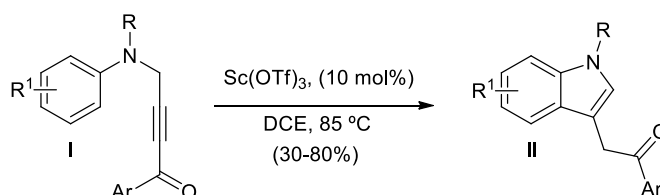
¹⁰⁰ P.-S. Baran, J.-M. Richter, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 7450–7451.

¹⁰¹ Y. Hu, H. Jiang, M. Lu, *Green Chem.* **2011**, *13*, 3079–3087.

¹⁰² Q. Tang, X. Chen, B. Tiwari, Y.-R. Chi, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1922–1925.

col.¹⁰³ emplearon esta misma estrategia para la obtención de α -indolilcetonas de manera enantioselectiva empleando un aminoalcohol como catalizador quiral. Cabe mencionar que las metodologías descritas en el Esquema 2.2 únicamente permiten acceder a indolilcetonas en las que en la posición α al grupo carbonilo se encuentran sustituyentes arílicos o alquílicos.

Por lo que respecta a la síntesis de indolilcetonas sin sustituyentes en posición α , una estrategia descrita consiste en construir el anillo indólico mediante la ciclación intramolecular de 1-fenil-4-(fenilamino)but-2-in-1-onas **I** en presencia de triflato de escandio como catalizador. De esta manera fue posible acceder a una gran variedad de α -indolilcetonas **II** sin sustituyentes en la posición α al carbonilo con buenos rendimientos (Esquema 2.3).¹⁰⁴



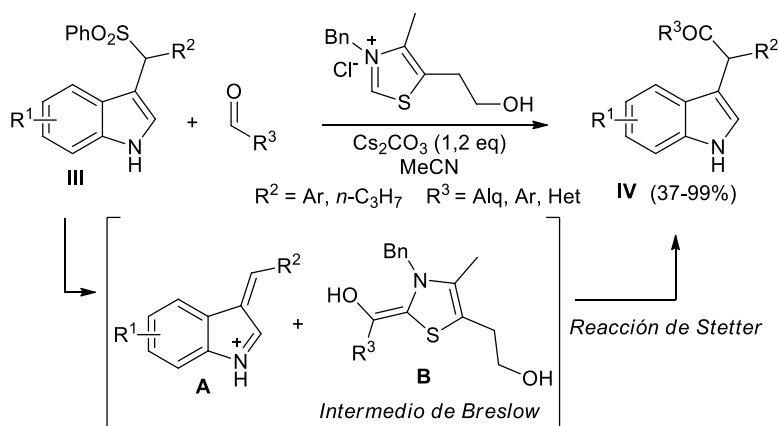
Esquema 2.3

Por otra parte, las α -indolilsulfonas son reactivos de partida muy versátiles y ampliamente empleados en la funcionalización selectiva del C-3 del indol, ya que mediante su tratamiento en medio básico generan indolenimas que pueden ser capturadas por una amplia variedad de nucleófilos.^{67a,c} En este campo, You y col. describieron la síntesis de la α -indolilcetona **IV** a través de la reacción de Stetter entre los arilsulfonilindoles **III** y aldehídos, en presencia de base y de una sal de tiazolio como catalizador.¹⁰⁵ La reacción es un proceso *umpolung* y transcurriría por adición del intermedio de Breslow **B**, generado *in situ* por adición del carbeno al aldehído, a la indolenimina intermedio **A** para dar lugar a los compuestos finales **IV** con buenos rendimientos. De igual manera que las metodologías descritas hasta el momento, las indolilcetonas que pueden prepararse con esta estrategia únicamente presentan sustituyentes arílicos o alquílicos en posición α al grupo carbonilo (Esquema 2.4).

¹⁰³ C. Liu, E.-Z. Oblak, M.-N. Van Der Wal, A. Dilger, D. Almstead, D. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 2134–2137.

¹⁰⁴ F. Yang, K.-G. Ji, S. Ali, Y. Liang, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 8329–8355.

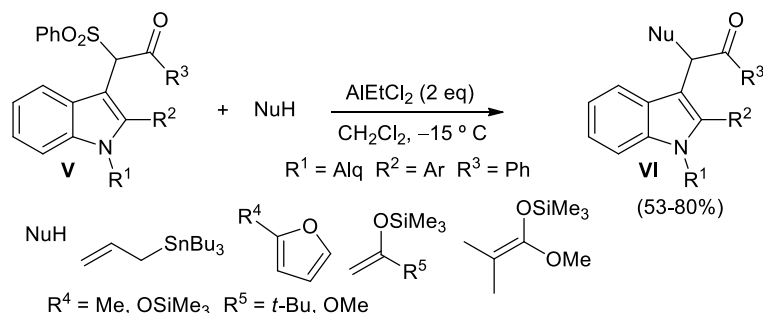
¹⁰⁵ Y. Li, F. Shi, Q. He, S. You, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3182–3185.



Esquema 2.4

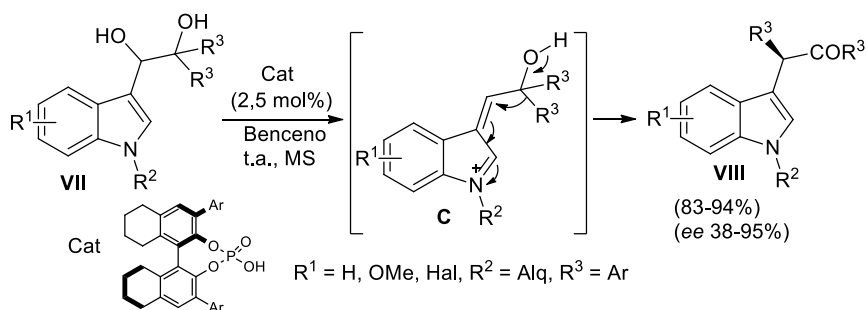
Otra aproximación interesante que también emplea indolilsulfonas como productos de partida fue introducida posteriormente por Petrini y col. Estos autores hicieron reaccionar una serie de cetosulfonilindoles **V** con varios nucleófilos carbonados en presencia de cantidades estequiométricas de $AlEtCl_2$ (Esquema 2.5).¹⁰⁶ Por su parte, los sulfonilindoles de partida **V** se prepararon mediante una reacción multicomponente entre indoles, arilglioxales y ácido *p*-toluensulfónico en presencia de PTSA como catalizador. A diferencia de las metodologías comentadas hasta el momento, en este caso, la reacción consiste en una funcionalización de la posición α del esqueleto de α -indolilcetona que ya se encuentra funcionalizada en el producto de partida. En principio, el modelo de sustitución que puede resultar en la posición α al grupo carbonilo es tan variado como nucleófilos son capaces de participar en la reacción. Sin embargo, este proceso únicamente resultó compatible con nucleófilos carbonados tales como aliltributilestannano, trimetilsililenol éteres y derivados de furano, lo que limita el rango de la funcionalización en posición α de la α -indolilcetona **VI** (Esquema 2.5).

¹⁰⁶ A. Palmieri, M. Petrini, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 3486–3493.



Esquema 2.5

Por otra parte, es conocido que los 1,2-dioles, en presencia de ácidos de Brønsted, son capaces de evolucionar hasta aldehídos o cetonas en una reacción denominada transposición pinacolínica. En este contexto, Antilla y col. accedieron de manera enantioselectiva a una gran variedad de α -indolilcetonas **VIII** a partir de los 1,2-dioles indolil sustituidos **VII** en presencia de un ácido fosfórico quiral como catalizador.¹⁰⁷ La reacción transcurre de manera totalmente regioselectiva a través de un intermedio de tipo indoleniminio **C**, generado tras la activación del alcohol por el catalizador. Finalmente, una migración 1,2 de uno de los sustituyentes R^3 conduce a las indolilcetonas con excelentes rendimientos y excesos enantioméricos (Esquema 2.6).

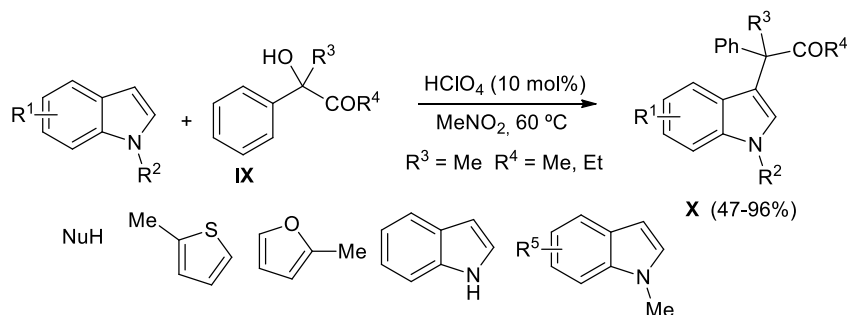


Esquema 2.6

Como ya se comentó en el apartado de Antecedentes Generales, la reacción F.-C. de indoles con alcoholes es una herramienta muy potente para la funcionalización selectiva de indoles en posición C-3. En este contexto, Zhou y col. han descrito la reacción de las aciloinas terciarias **IX** con indoles en

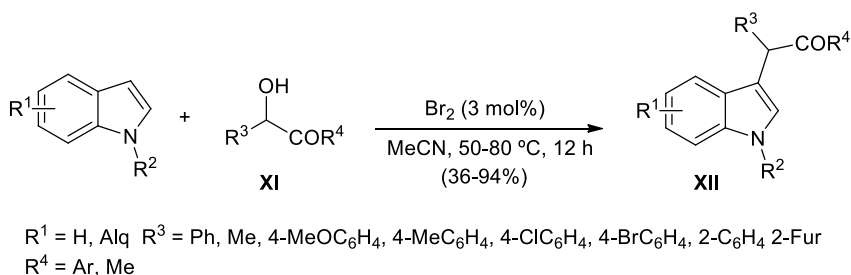
¹⁰⁷ T. Liang, Z. Zhang, J.-C. Antilla, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 9734–9736.

presencia de ácido perclórico como catalizador.¹⁰⁸ Esta metodología permite acceder a una gran variedad de α -indolilcetonas **X** con un centro cuaternario di-ó tri-aril sustituido en posición α al grupo carbonilo, con rendimientos entre moderados y buenos (Esquema 2.7).



Esquema 2.7

Posteriormente, y durante el desarrollo de este trabajo de investigación, Liang, Gao y col. describieron que la reacción de las aciloínas secundarias **XI** con indoles, en presencia de bromo como catalizador, conducía a la obtención de las indolilcetonas **XII** con rendimientos entre moderados y buenos (Esquema 2.8).¹⁰⁹ Según los autores, la reacción transcurriría a través de un proceso $\text{S}_{\text{N}}1$ con la generación de un carbocatión bencílico secundario, favorecida por la formación de enlaces por puentes de hidrógeno entre el bromo y el grupo hidroxilo de la aciloína de partida. De nuevo, esta estrategia únicamente permite acceder a α -indolilcetonas con sustituyentes arílicos en posición α .



Esquema 2.8

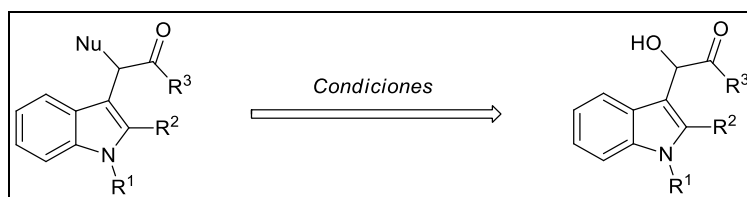
¹⁰⁸ L. Chen, J. Zhou, *Chem. Asian J.* **2012**, 7, 2510–2515.

¹⁰⁹ D. Liang, X. Li, Y. Li, Y. Yang, S. Gao, P. Cheng, *RSC Adv.* **2016**, 6, 29020–29025.

2.2 OBJETIVO

A la vista de estos antecedentes cabe mencionar que, a pesar de que en la literatura existe una variedad de rutas para la síntesis de α -indolilcetonas, los modelos de sustitución en la posición α están limitados a grupos arilo, alquilo, alilo, y furilo.

Por lo tanto, y teniendo en cuenta la relevancia de las α -indolilcetonas, el objetivo del presente proyecto se centró en el estudio de la reactividad de α -indolilaciloínas frente a nucleófilos, como una nueva estrategia más versátil para acceder a indolilcetonas que presentan una mayor variedad de modelos de sustitución en posición α , a los que no es posible acceder mediante las metodologías descritas hasta el momento (Esquema 2.9).



Esquema 2.9

2.3 DISCUSIÓN DE RESULTADOS

2.3.1 Síntesis de las α -indolilaciloínas 18

En primer lugar, se llevó a cabo la síntesis de las aciloínas de partida **18** siguiendo un protocolo previamente descrito y que implica la reacción de indoles con arilglioxales (Tabla 2.1).³⁷ Para ello, se hicieron reaccionar los correspondientes indoles **19a-d** con los glioxales **20a-b**, todos ellos comercialmente asequibles, en benceno como disolvente y en ausencia de catalizador. La temperatura de la reacción depende de la naturaleza del indol de partida empleado. Así, las aciloínas **18b-d** se obtuvieron a temperatura ambiente, mientras que para la formación de **18a** es necesario calentar a reflujo durante 2 h. De esta manera se sintetizaron una serie de α -indolilaciloínas **18a-d** con rendimientos entre moderados y buenos que se aíslan por simple filtración no siendo necesaria posterior purificación cromatográfica.

Tabla 2.1 Síntesis de las aciloínas 18

Entrada	Indol	Glioxal	Aciloína	R ¹	R ²	R ³	Rto (%) ^b
1 ^c	19a	20a	18a	H	H	Ph	70
2	19b	20a	18b	H	Me	Ph	85
3	19c	20a	18c	Me	H	Ph	62
4	19d	20a	18d	Me	Me	Ph	81
5	19c	20b	18e	Me	H	Me	42

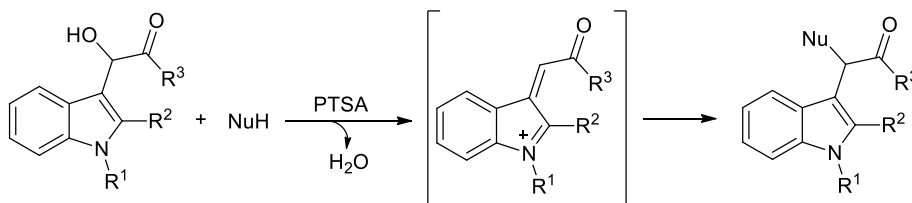
^aCondiciones de reacción: **19** (10 mmol), **20** (10 mmol) en benceno (20 ml). ^bRendimiento de producto aislado referido al indol **19** de partida. ^cLlevada a cabo a reflujo.

La aciloína **18e**, descrita por primera vez en esta memoria, fue obtenida de manera análoga a las anteriores, pero empleando aldehído pirúvico en lugar de fenilglioxal. Hay que destacar que este 2-oxoaldehído está disponible comercialmente como una disolución acuosa al 40%. Sin embargo, en este caso fue necesaria una purificación por cromatografía en columna para aislar el producto final, hecho que justifica un rendimiento más moderado.

2.3.2 Reacción de S_N directa de las aciloínas 18 catalizada por ácidos

Una de las líneas de investigación en la que se ha centrado el trabajo del grupo en los últimos años ha sido el empleo de ácidos de Brønsted en la sustitución nucleofílica directa de alcoholes π -activados, con numerosas contribuciones en este campo.¹⁴ En este sentido, nosotros pensamos que las α -indolilaciloínas podrían poseer una reactividad análoga a los 3-indolilmetanoles, descritos en los Antecedentes Generales. Estas especies en presencia de catalizadores ácidos reaccionan con nucleófilos a través de un intermedio iminio. Sin embargo, también hay que tener en cuenta que en este caso la formación del indoleniminio podría estar desfavorecida por la presencia del grupo carbonilo (Esquema 2.10). Teniendo en cuenta nuestra experiencia previa, consideramos el empleo de PTSA (5 mol%) como catalizador, acetonitrilo como disolvente, y temperatura ambiente como condiciones iniciales para comenzar el estudio. Como ya se ha comentado en el Capítulo anterior, estas condiciones, en las que el agua es el único subproducto generado

en la reacción, habían sido ya aplicadas anteriormente por el grupo en procesos de S_N directa de alcoholes π -activados.

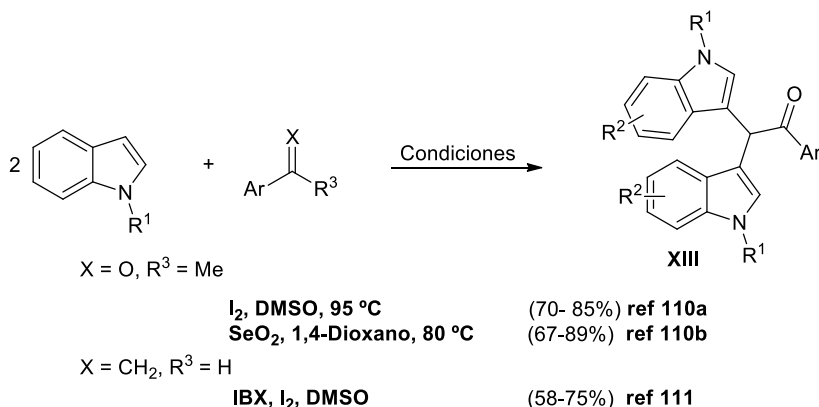


Esquema 2.10

2.3.2.1 Reacción de S_N directa de 18 con nucleófilos carbonados

2.3.2.1.1 Indoles como nucleófilos: Síntesis de 2,2-bis(indol-3-il)-1-ariletanonas asimétricas 21

Los 3,3-BIMs son estructuras presentes en una gran variedad de productos naturales o sintéticos con potencial actividad biológica.^{21b} En este contexto, las 2,2-bis(indol-3-il)-1-ariletanonas **XIII** han sido preparadas por reacción de arilmetilcetonas,¹¹⁰ o estirenos,¹¹¹ con indoles bajo condiciones oxidantes que se resumen en el Esquema 2.11.



Esquema 2.11

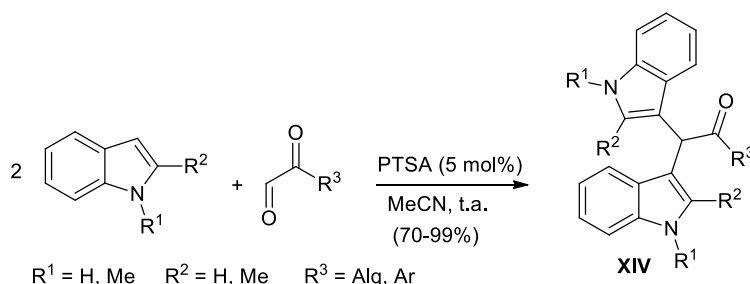
En este campo, y de forma paralela a este trabajo, nuestro grupo ha puesto a punto una nueva ruta para acceder a las 2,2-bis(indol-3-il)-1-etanonas **XIV**, que implica la reacción de indoles y 2-oxoaldehídos catalizada por PTSA (Esquema

¹¹⁰ (a) Y. Zhu, M. Lku, F. Jia, J. Yuan, Q. Gao, M. Lian, A. Wu, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3392–3395.

(b) P. Naidu, S. Majumder, P. Bhuyan, *Mol. Divers.* **2015**, *19*, 685–693.

¹¹¹ F. Jia, Y. Zhu, M. Liu, M. Lian, Q. Gao, Q. Cai, A. Wu, *Tetrahedron* **2013**, *69*, 7038–7044.

12).¹¹² Además de la simplicidad procedimental y de los excelentes rendimientos que proporciona esta reacción, hay que destacar que R^3 puede ser tanto arilo como alquilo, siendo ésta la primera estrategia que permite preparar 2,2-bis(indol-3-il)-1-alquiletanonas (R^3 = alquilo).



Esquema 2.12

Sin embargo, ninguna de los procedimientos comentados permite acceder a sustratos asimétricos, con dos restos indólicos diferentes. Teniendo en cuenta el elevado carácter nucleofílico que poseen los indoles, nos propusimos como primer objetivo evaluar su comportamiento como nucleófilos en la reacción de S_N directa de las aciloínas **18** en presencia de PTSA como catalizador.

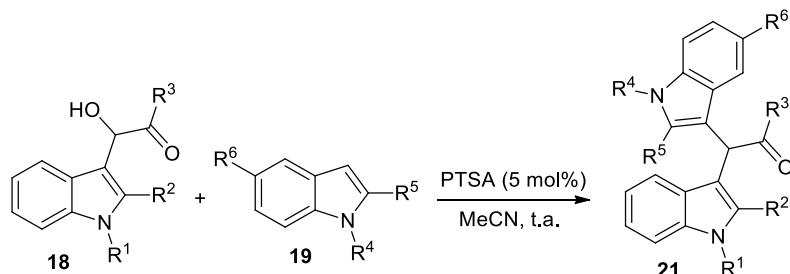
Para abordar el objetivo planteado, se eligió la aciloína **18a** como sustrato modelo y se le hizo reaccionar con el *N*-metilindol **19c** en presencia de PTSA. Estas condiciones permitieron aislar el bisindolilmetano **21ac** por simple filtración y con excelente rendimiento (Tabla 2.2 entrada 1). Animados por este resultado, se decidió estudiar el alcance de la reacción para las aciloínas anteriormente preparadas **18** e indoles **19** (Tabla 2.2). Así, bajo las condiciones de reacción ensayadas, las aciloínas **18a-e** reaccionaron con una variedad de indoles **19** dando lugar a los correspondientes productos **21** con rendimientos entre buenos y excelentes, en condiciones de reacción suaves, tiempos cortos, y con la formación de agua como único subproducto.

Respecto del nucleófilo empleado, la reacción es compatible con indoles con el átomo de nitrógeno tanto libre como protegido, indoles 2-sustituídos (entrada 2, 6, 7, 9 y 10) e incluso indoles con sustituyentes electrón-atractores en posición 5 (entradas 4, 5, 8 y 11). Cabe destacar que los productos **21** se aíslan del medio de reacción por simple filtración no siendo necesario su

¹¹² (a) F. Martínez, *Trabajo Fin de Máster*, Universidad de Burgos, **2016**. (b) A. Suárez, F. Martínez, S. Suárez-Pantiga, R. Sanz, *ChemSelect*. **2017**, 2, 787–790.

posterior purificación por cromatografía de columna, lo que supone una gran ventaja desde el punto de vista experimental.

Tabla 2.2 Síntesis de los bisindoles asimétricos 21^a



Entrada	18	R ¹	R ²	R ³	19	R ⁴	R ⁵	R ⁶	Producto	Rto (%) ^b
1	18a	H	H	Ph	19c	Me	H	H	21ac	92
2	18a	H	H	Ph	19d	Me	Me	H	21ad	86
3	18b	H	Me	Ph	19a	H	H	H	21ba	99
4	18b	H	Me	Ph	19e	H	H	Br	21be	93
5	18b	H	Me	Ph	19f	H	H	NO ₂	21bf	91
6	18c	Me	H	Ph	19b	H	Me	H	21cb	90
7	18c	Me	H	Ph	19d	Me	Me	H	21cd	98
8	18c	Me	H	Ph	19f	H	H	NO ₂	21cf	90
9	18c	Me	H	Ph	19g	H	Ph	H	21cg	95
10	18d	Me	Me	Ph	19b	H	Me	H	21db	89
11	18d	Me	Me	Ph	19e	H	H	Br	21de	85
12	18e	Me	H	Me	19a	H	H	H	21ea	70

^aCondiciones de reacción: **18** (1 mmol), **19** (1mmol), PTSA (9,5 mg, 0,05 mmol), en CH₃CN (2 ml).

^bRendimiento de producto aislado referido a la aciloína de partida **18**.

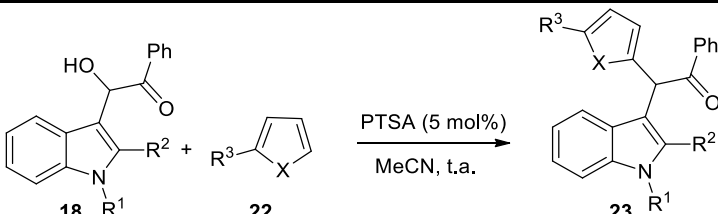
Además, de cara a la utilización de esta reacción para la preparación de estos productos como sustratos de partida para posteriores transformaciones, nos pareció interesante estudiar su eficacia en procesos a mayor escala. Con este fin se ensayó una reacción multigramo en la que se empleó la aciloína **18a** (1,26 g, 5 mmol), 1,2-dimetilindol **19d** (0,73 g, 5 mmol) y PTSA (48 mg, 0,25 mmol), dando como resultado el bisindolilmetano **21ad** que se aisló con muy buen rendimiento (1,61 g, 85%).

2.3.2.1.2 Otros heteroarenos como nucleófilos

Una vez puesta a punto la metodología para acceder a los bisindoles **21**, nos propusimos evaluar otros heterociclos π -excedentes tales como furanos, pirroles y tiofenos, como potenciales nucleófilos en la reacción de S_N de las aciloínas **18** en presencia de un ácido de Brønsted.

Para abordar este segundo objetivo, en primer lugar, se llevó a cabo la reacción entre la aciloína modelo **18a** y el 2-metilfurano **22a** en presencia de cantidades catalíticas de PTSA, lo que condujo al producto **23a** con buen rendimiento (Tabla 2.3, entrada 1). Cuando se hicieron reaccionar las aciloínas **18b-d** con este mismo nucleófilo, y bajo las mismas condiciones de reacción ensayadas hasta el momento, se obtuvieron las α -indolilcetonas- α -fúril funcionalizadas **23b-d** con buenos rendimientos tras tiempos cortos de reacción (Tabla 2.3, entradas 2–4). Sin embargo, a diferencia de lo que ocurría con los bisindoles **21**, en estos casos los compuestos **23** no precipitan en el medio de reacción, por lo que su purificación se lleva a cabo por cromatografía en columna, lo que justifica que los rendimientos sean algo más bajos que en el caso de los bisindoles **21**.

Tabla 2.3 Reacción de las aciloínas **18** con los compuestos heteroaromáticos **22**^a

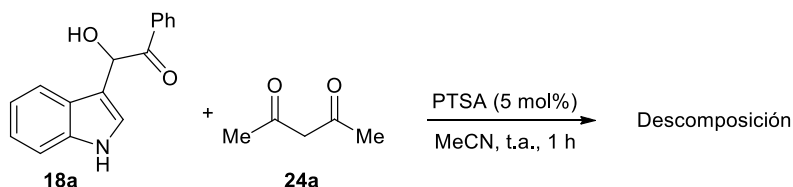
								
Entrada	18	R ¹	R ²	22	X	R ³	Producto	Rto (%) ^b
1	18a	H	H	22a	O	Me	23^a	73
2	18b	H	Me	22a	O	Me	23b	69
3	18c	Me	H	22a	O	Me	23c	81
4	18d	Me	Me	22a	O	Me	23d	65
5	18a	H	H	22b	NMe	H	23e	50

^aCondiciones de reacción: **18** (1 mmol), heteroareno **22** (1 mmol), PTSA (9,5 mg, 0,05 mmol) en CH₃CN (2 ml). ^bRendimiento de producto aislado referido a la aciloína de partida **18**.

Sin embargo, cuando el *N*-metilpirrol **22b** fue evaluado como nucleófilo en la reacción S_N del sustrato modelo **18a**, bajo las mismas condiciones, la indolilcetona **23e** funcionalizada con un resto pirrol-2-ilo fue obtenida con un rendimiento moderado, debido a la formación de subproductos que no pudieron ser identificados (Tabla 2.3, entrada 5).

2.3.2.1.3 Acetilacetona como nucleófilo

Los compuestos 1,3-dicarbonílicos se han empleado como nucleófilos en reacciones de S_N directa de alcoholes para la formación de nuevos enlaces C–C.¹¹³ Por ello, nuestro siguiente objetivo consistió en evaluar la reactividad de una serie de compuestos 1,3-dicarbonílicos frente a las aciloínas **18** bajo catálisis ácida. Con este objetivo en mente se hizo reaccionar la aciloína modelo **18a** con la acetilacetona **24a** en presencia de cantidades catalíticas de PTSA, temperatura ambiente y acetonitrilo como disolvente. Sin embargo, bajo estas condiciones de reacción únicamente se observó la descomposición de los reactivos de partida (Esquema 2.13).



Esquema 2.13

A pesar de este resultado inicial, decidimos ensayar la reacción de la aciloína **18a** con la acetilacetona **24a** en presencia de una serie de catalizadores ácidos, tanto de Brønsted como de Lewis, en tolueno como disolvente y a temperatura ambiente (Tabla 2.4). El empleo de ácidos de Brønsted, tales como PTSA y difenilfosfato, únicamente condujo a productos de descomposición (entradas 1 y 2).

¹¹³ (a) R. Sanz, D. Miguel, A. Martínez, J.-M. Álvarez-Gutiérrez, F. Rodríguez, *Org. Lett.* **2007**, 9, 727–730. (b) R. Sanz, D. Miguel, A. Martínez, J.-M. Álvarez-Gutiérrez, F. Rodríguez, *Org. Lett.* **2007**, 9, 2027–2030.

Tabla 2.4 Optimización de las condiciones de reacción entre la aciloina **18a y la acetilacetona **24a**^a**

Entrada	Cat (x mol%)	Rto (%) ^b
1	PTSA (5)	—
2	(PhO) ₂ P(O)(OH) (5)	—
3	I ₂ (10)	45
4	In(OTf) ₃ (5)	25
5	FeCl ₃ (10)	23
6	Sc(OTf) ₃ (10)	23
7	Cu(OTf) ₂ (10)	83

^aCondiciones de reacción: **18a** (0,1 mmol), acetilacetona **24a** (0,1 mmol), tolueno (0,2 ml) t.a., 2 h.

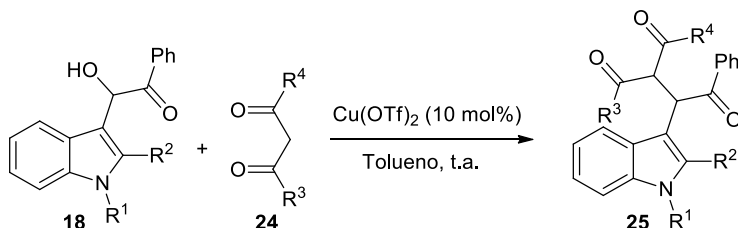
^bRendimientos calculados por RMN empleando CH₂Br₂ como patrón interno.

Sin embargo, al emplear yodo como catalizador se observó la formación del producto tricarbonílico deseado **25a** con un 45% de rendimiento (entrada 3). En presencia de otros ácidos de Lewis tales como In(OTf)₃, FeCl₃, Sc(OTf)₃, no se produjo una mejora significativa en la reacción, obteniéndose el producto **25a** con bajos rendimientos (23–25%) (entradas 4–6). Gratamente, el empleo de Cu(OTf)₂ como catalizador, bajo estas condiciones de reacción, permitió obtener **25a** con un 83% de rendimiento (entrada 7).

2.3.2.1.4 Otros compuestos 1,3-dicarbonílicos como nucleófilos

Tras este estudio sobre las condiciones del proceso, se estableció el empleo de un 10 mol% de Cu(OTf)₂, tolueno como disolvente y temperatura ambiente como condiciones óptimas de reacción por ser las que permiten obtener el producto **25a** con un mejor rendimiento. Bajo dichas condiciones, y con el objetivo de estudiar el alcance de la reacción, se trató la aciloina modelo **18a** con una selección de compuestos β-dicarbonílicos **24** tanto simétricos como asimétricos (Tabla 2.5).

Tabla 2.5 Reacción de las aciloinas **18 con los compuestos β -dicarbonílicos**
24. Síntesis de los compuestos tricarbonílicos **25^a**



Entrada	Aciloina	R ¹	R ²	24	R ³	R ⁴	Producto	Rto (%) ^b
1	18a	H	H	24a	Me	Me	25a	90
2	18a	H	H	24b	Ph	Ph	25b	80
3	18a	H	H	24c	Ph	Me	25c	79 ^c
4	18a	H	H	24d	Me	OEt	25d	68 ^c
5	18a	H	H	24e	Ph	OEt	25e	80 ^d
6	18b	H	Me	24a	Me	Me	25f	99
7	18d	Me	Me	24a	Me	Me	25g	76

^aCondiciones de reacción: **18** (1 mmol), **24** (1 mmol), Cu(OTf)₂ (10 mol%), tolueno (2 ml). ^bRendimiento de producto aislado referido a la aciloina de partida **18**. ^cObtenido como mezcla 2:1 de diastereoisómeros.

^dObtenido como mezcla 1:1 de diastereoisómeros.

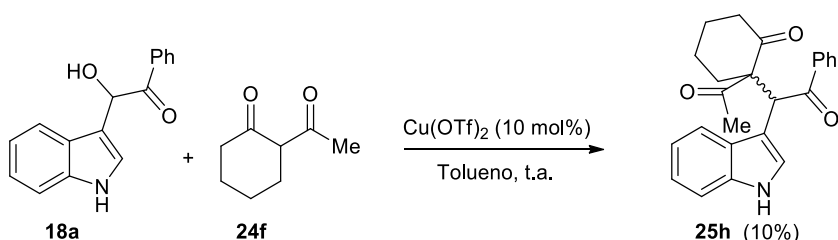
La reacción transcurrió con muy buenos rendimientos cuando se emplearon como nucleófilos tanto la dibenzoilacetona **24b**, como la benzoilacetona **24c** (entradas 2 y 3). Sin embargo, se observó una gran diferencia en cuanto a los tiempos de reacción y así, mientras que **24b** reaccionaba en apenas 2 h, para **24c** fue necesario aumentar el tiempo de reacción de hasta 16 h.

Por su parte, los β -cetoésteres también fueron nucleófilos apropiados para la reacción de S_N de las aciloinas **18**. Empleando estos sustratos y la aciloina **18a** se pudieron aislar los productos **25d** y **25e** con buenos rendimientos (entradas 4 y 5). Sin embargo, el empleo de malonato de dietilo como nucleófilo, bajo las condiciones óptimas, únicamente condujo a productos de descomposición. Cuando se emplearon compuestos β -dicarbonílicos asimétricos, que dan lugar a la formación de productos con dos centros estereogénicos adyacentes (entradas 3–5), los productos finales **25c–e** fueron obtenidos como mezcla de diastereoisómeros.

Respecto a las aciloinas de partida también se demostró que tanto **18b** como **18d** presentan un comportamiento análogo al sustrato modelo **18a**, siendo

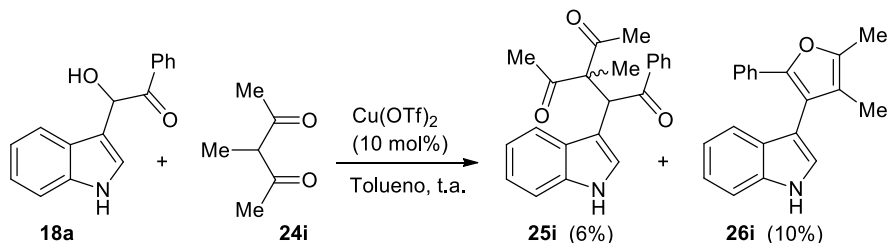
capaces de reaccionar con la acetilacetona **24a** en presencia de cantidades catalíticas de $\text{Cu}(\text{OTf})_2$, para dar lugar a los productos **25f** y **25g** con rendimientos entre buenos y excelentes (entradas 6 y 7).

Sin embargo, las β -dicetonas sustituidas en posición α no se comportaron de manera análoga a las anteriores en la reacción frente a las aciloínas **18**. Así, cuando se llevó a cabo la reacción entre la aciloína **18a** y la 2-acetilciclohexanona **24f**, bajo las condiciones previamente descritas, se obtuvo el producto **25h**, aunque tan solo con un 10% de rendimiento y aislado como mezcla 5:1 de diastereoisómeros (Esquema 2.14). Asimismo, el empleo de 2-metil-1,3-ciclopentadiona condujo a productos de descomposición.



Esquema 2.14

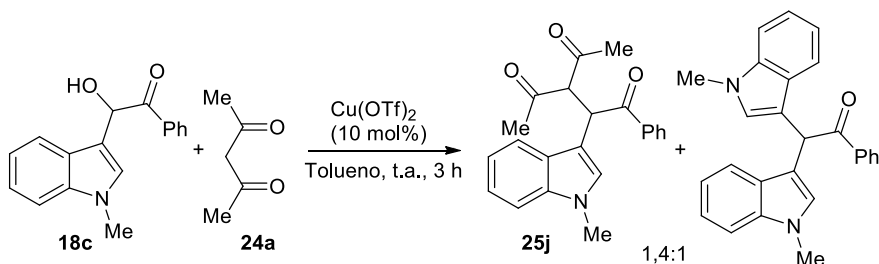
Sorprendentemente, cuando se enfrentó la 3-metil-2,4-pentanodiona **24g** con la aciloína **18a**, en presencia de cantidades catalíticas de $\text{Cu}(\text{OTf})_2$, la reacción condujo a la formación de una mezcla del compuesto tricarbonílico esperado **25i** y un nuevo producto **26i**, que no presentaba grupo carbonilo en su estructura, y que resultó ser un 3-(furan-3-il)indol (Esquema 2.15). Ambos productos se obtuvieron con bajo rendimiento en las condiciones ensayadas.



Esquema 2.15

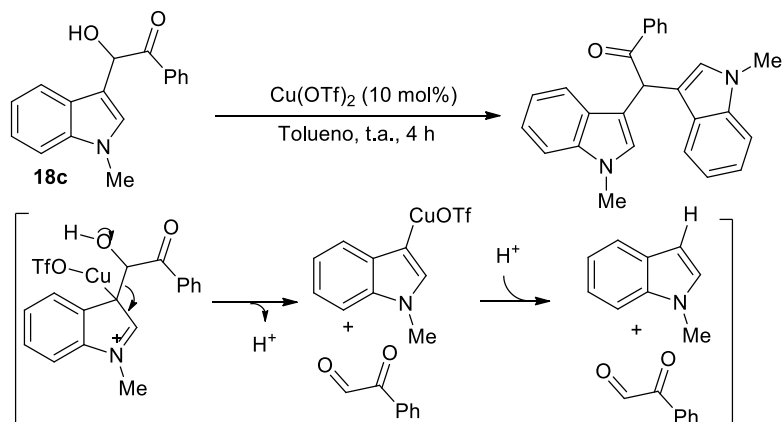
Mientras que las aciloínas **18a,b,d** reaccionan eficientemente con la acetilacetona **24a** (Tabla 2.5 entrada 1,6, y 7), cuando se llevó a cabo la reacción entre la aciloína **18c** y la acetilacetona **24a**, en presencia de $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ y

durante 3 h, se observó la formación, además del producto esperado **25j**, otro compuesto con estructura de bis(indol-3-il)acetofenona en una proporción 1,4:1 (Esquema 2.16).



Esquema 2.16

Este resultado podría explicarse considerando que, en presencia del catalizador de cobre (II), la aciloína **18c** podría expulsar una molécula de *N*-metilindol que, bajo las condiciones de reacción y en presencia de otra molécula de aciloína conduciría a la formación de la bis(indolil)acetofenona, tal y como se propone en el Esquema 2.17.

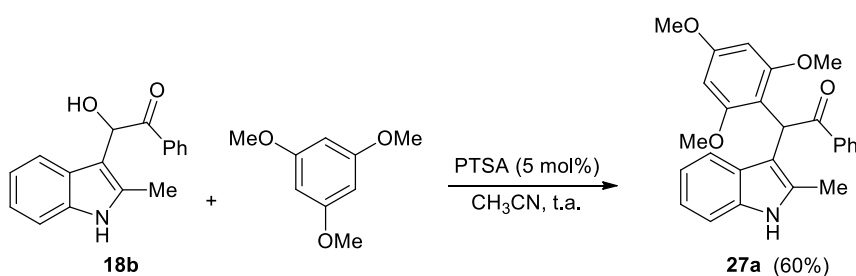


Esquema 2.17

Para comprobar esta hipótesis se llevó a cabo una prueba cualitativa en la que se hizo reaccionar la aciloína **18c** bajo las condiciones óptimas de reacción: $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ (10 mol%), tolueno, y temperatura ambiente, pero en ausencia de nucleófilo externo. Tras cuatro horas de reacción se comprobó la formación de la misma bis(indolil)acetofenona (Esquema 2.17).

2.3.2.1.5 Otros nucleófilos carbonados

Nuestro siguiente objetivo consistió en explorar si otros nucleófilos carbonados también eran capaces de participar en la reacción de S_N de las aciloínas **18** bajo alguna de las dos condiciones estándar que se habían empleado hasta el momento: condiciones **A** [PTSA (5 mol%), CH_3CN , t.a.] ó condiciones **B** [$\text{Cu}(\text{OTf})_2$ (10 mol%), tolueno, t.a.]. Inicialmente, se eligió como nucleófilo el 1,3,5-trimetoxibenceno y se le hizo reaccionar con la aciloína **18b** en presencia de cantidades catalíticas de PTSA. Bajo estas condiciones se obtuvo la correspondiente α -indolilcetona α -trimetoxifenil-funcionalizada **27a** con un 60% de rendimiento (Esquema 2.18).



Esquema 2.18

Por el contrario, cuando se evaluaron otros nucleófilos tales como fenol, *p*-cresol, aliltrimetilsilano, 1,2,3-trimetoxibenceno, bajo catálisis con PTSA o $\text{Cu}(\text{OTf})_2$, en todos los casos ensayados se obtuvieron únicamente productos de descomposición.

2.3.2.2 *Reacción de S_N de aciloínas 18 con nucleófilos heteroatómicos*

Una vez estudiado el comportamiento de una amplia variedad de nucleófilos carbonados en la S_N de las α -indolilaciloínas **18**, el siguiente objetivo fue ensayar la reacción de estas aciloínas con nucleófilos heteroatómicos. De esta manera se podrían formar enlaces C–O, C–S y C–N, procesos también fundamentales en Síntesis Orgánica.

2.3.2.2.1 Alcoholes como nucleófilos

Basados en la experiencia del grupo en el empleo de etanol como nucleófilo en reacciones catalíticas de S_N directa de alcoholes propargílicos, decidimos

iniciar el estudio de la reactividad de las aciloínas **18** frente a nucleófilos heteroatómicos empleando dicho alcohol. Sin embargo, cuando se hizo reaccionar la aciloína modelo **18a** con un exceso de etanol (5 eq) en presencia de cantidades catalíticas de PTSA, acetonitrilo como disolvente y a temperatura ambiente, no se observó la formación del éter, sino que únicamente se obtuvieron productos de descomposición.

Teniendo en cuenta que, desde un punto de vista sintético, la incorporación de etanol en la indolilcetona, comparada con la propia aciloína de partida, presenta un interés menor, decidimos no insistir más en esta reacción y explorar otros nucleófilos heteroatómicos.

2.3.2.2.2 Tiofenoles como nucleófilos

Los compuestos que contienen sustituyentes azufrados en la posición C-3 del indol son muy interesantes por su potencial actividad biológica y farmacológica.¹¹⁴ A pesar de ello, las rutas sintéticas para acceder a estas estructuras son bastante escasas.¹¹⁵

Considerando el carácter nucleofílico que poseen los tioles, así como su uso como nucleófilos en reacciones de S_N directa de alcoholes π -activados,¹¹⁶ decidimos estudiar su comportamiento en las reacciones de S_N de las aciloínas **18** catalizadas por ácidos de Brønsted. En primer lugar, se llevó a cabo la reacción entre la aciloína modelo **18a** y el 4-metiltiofenol, en presencia de cantidades catalíticas de PTSA, lo que condujo a la correspondiente α -indolil α -tioaril cetona **28a** con muy buen rendimiento (Tabla 2.6, entrada 1).

¹¹⁴ (a) T-M. Williams, y col. *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 1291–1294. (b) R. Vardanyan, V. Hruby, *Synthesis of Essential Drugs* (Elsevier, Amsterdam, 2006).

¹¹⁵ (a) S. Shirakawa, S. Kobayashi, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4939–4942. (b) S. Gao, C. Tseng, B. Raju, C. Tsai, C. Yao, *Synlett* **2009**, 3201–3205. (c) A. Khorshidi, S. Shariati, *RSC Adv.* **2014**, *4*, 41469–41475. (d) A. Dar, S. Ali, A. Khan, *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 486–489.

¹¹⁶ (a) M. Roggen, E. Carreira, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 8652–8655. (b) S. Webster, P. C. Young, G. Barker, G. M. Rosair, A.-L. Lee, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 1703–1718.

Tabla 2.6 Reacción de las aciloínas **18** con tiofenoles. Síntesis de **28**^a

Entrada	Aciloína	R ¹	R ²	R ³	Ar	28	Rto (%) ^b
1	18a	H	H	Ph	4-MeC ₆ H ₄	28a	87
2	18a	H	H	Ph	4-MeOC ₆ H ₄	28b	83
3	18a	H	H	Ph	2,5-(MeO) ₂ C ₆ H ₃	28c	76
4	18a	H	H	Ph	3,4-(MeO) ₂ C ₆ H ₃	28d	75
5	18b	H	Me	Ph	2-BrC ₆ H ₄	28e	78
6	18c	Me	H	Ph	2-BrC ₆ H ₄	28f	86
7	18c	Me	H	Ph	4-ClC ₆ H ₄	28g	89
8	18c	Me	H	Ph	4-MeOC ₆ H ₄	28h	87
9	18e	Me	H	Me	4-MeC ₆ H ₄	28i	73

^aCondiciones de reacción: **18** (1 mmol), tiofenol (1 mmol), PTSA (9,5 mg, 0,05 mmol), en CH₃CN (2 ml).^bRendimiento de producto aislado referido a la aciloína de partida **18**.

Teniendo en cuenta este resultado positivo se decidió comprobar la generalidad del proceso para las distintas aciloínas **18a-e** empleando diferentes tiofenoles. Respecto a la aciloína de partida **18** se observó el mismo comportamiento que cuando se emplearon nucleófilos heteroaromáticos, siendo la reacción compatible con la presencia tanto de indoles con el átomo de nitrógeno libre (entradas 1–5), como protegido (entradas 6–9). Con respecto al tiofenol se observó que la reacción se puede llevar a cabo con tiofenoles que presentan sustituyentes tanto electrón-atractores (entradas 5–7), como electrón-dadores (1–4 y 8,9) en el anillo aromático. La reacción transcurre, en general, de manera muy limpia, en tiempos cortos y permite aislar los productos **28** con muy buenos rendimientos.

2.3.2.2.3 Aminas como nucleófilos

Nuestro siguiente objetivo consistió en extender esta reacción a otros nucleófilos heteroatómicos. Teniendo en cuenta la importancia de la formación

de enlaces C–N en Síntesis Orgánica decidimos evaluar nucleófilos tales como aminas aromáticas y sulfonamidas, que también participan en diferentes procesos de S_N directa catalizados por ácidos.¹¹⁷

En primer lugar, se hizo reaccionar la aciloína modelo **18a** con la *p*-nitroanilina, bajo catálisis con PTSA, obteniéndose la α -indolil α -aminocetona **29a** con buen rendimiento (Tabla 2.7, entrada 1). A continuación, se procedió a comprobar la generalidad de la reacción. Así, con respecto a la aciloína de partida se observó que **18b** y **18e** también eran capaces de reaccionar con la *p*-nitroanilina dando lugar a las correspondientes aminocetonas **29b** y **29c** con buenos rendimientos (entradas 2 y 4). Por el contrario, el empleo de la aciloína **18c**, bajo estas mismas condiciones de reacción, condujo a la descomposición de los productos de partida (entrada 3). Sin embargo, todos los intentos llevados a cabo empleando 3-cloroanilina, *p*-cianoanilina, 2-nitroanilina y bencenosulfonamida como nucleófilos, en presencia de PTSA, condujeron únicamente a productos de descomposición, por lo que el alcance de este procedimiento con respecto a nucleófilos nitrogenados parece muy limitado.

Tabla 2.7 Reacción de las aciloínas 18 con la 4-nitroanilina^a

Entrada	Aciloína	R ¹	R ²	R ³	Producto	Rto (%) ^b
1	18a	H	H	Ph	29a	65
2	18b	H	Me	Ph	29b	88
3	18c	Me	H	Ph	—	— ^c
4	18e	Me	H	Me	29c	67

^aCondiciones de reacción: **18** (1 mmol), *p*-nitroanilina (1,1 mmol), PTSA (9,5 mg, 0,05 mmol), en CH₃CN (2 ml). ^bRendimiento de producto aislado referido a la aciloína de partida. ^cProductos de descomposición.

¹¹⁷ (a) O. Debleds, C. Dal Zotto, E. Vrancken, J.-M. Campagne, P. Retailleau, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, 351, 1991–1998. (b) Y. Masuyama, M. Hayashi, N. Suzuki, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 2914–2921. (c) N. Thies, M. Gerlach, E. Haak, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 7354–7365. (d) K. Huang, H. Wang, L. Liu, W. Chang, J. Li, *Chem. Eur. J.* **2016**, 22, 6458–6465.

2.3.3 Aplicaciones sintéticas de las α -indolilcetonas preparadas

Como ya se comentó en el apartado de Antecedentes de este Capítulo, las α -indolilcetonas son productos muy interesantes desde el punto de vista sintético por sus potenciales aplicaciones como reactivos de partida para acceder a otros sustratos que contienen el núcleo indólico en su estructura. Con esta idea en mente nos propusimos como siguiente objetivo la síntesis de nuevos derivados indólicos a partir de las α -indolilcetonas funcionalizadas previamente sintetizadas.

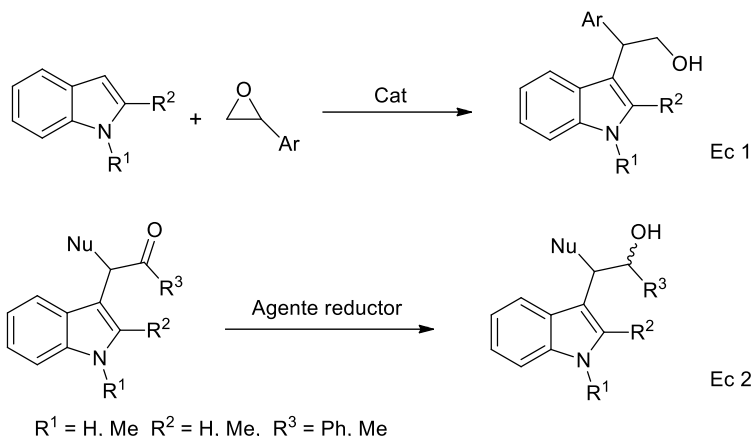
2.3.3.1 Síntesis de derivados del triptofol

Los triptofoles son otra clase de derivados indólicos de gran interés debido a su potencial actividad biológica (Esquema 2.1).^{21b,118} Una de las metodologías más directas para acceder a derivados de triptofol implica la alquilación directa de indoles con arilepóxidos en presencia de un catalizador ácido. Bajo estas condiciones el ataque del indol se produce preferentemente sobre la posición bencílica dando lugar a alcoholes primarios (Esquema 2.19, ec 1).¹¹⁹

Considerando el interés por el desarrollo de nuevas aproximaciones para la síntesis de derivados de triptofoles nos propusimos como siguiente objetivo acceder a estos compuestos mediante la reducción del grupo carbonilo de las indolilcetonas previamente sintetizadas. Esta estrategia presentaría en principio, algunas ventajas respecto de la alquilación de arilepóxidos. Por una parte, la reacción no presenta problemas en cuanto al control de la selectividad, dado que solo hay un centro electrofílico. Por otra parte, esta metodología permitiría obtener triptofoles funcionalizados ya que, a priori, en la posición α al grupo hidroxilo puede haber tantos sustituyentes como nucleófilos hayan sido capaces de reaccionar con las aciloinas **18**. Además, también se pueden controlar las posiciones R^1 , R^2 , y R^3 (Esquema 2.19, Ec 2)

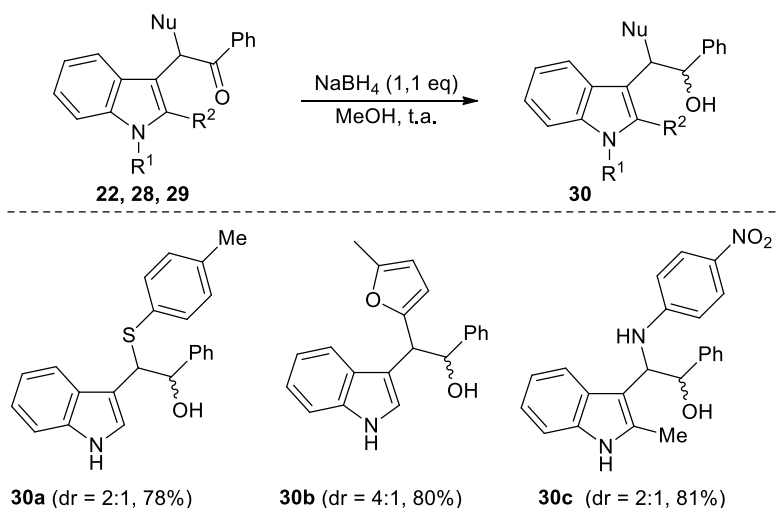
¹¹⁸ T. Shen, Y. Zhang, Y.-F. Liang, N. Jiao, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 13147–13150.

¹¹⁹ Y. Liu, Q. Liu, Z. Zhang, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 916–921.



Esquema 2.19

Para abordar el objetivo propuesto en primer lugar se eligió la cetona **28a** (ver Tabla 2.6) y se le hizo reaccionar con NaBH_4 (1,1 eq), en metanol y a temperatura ambiente, obteniéndose tras 1 h de reacción el correspondiente alcohol secundario **30a** como mezcla 2:1 de diastereoisómeros, el cual fue aislado con un 78% de rendimiento. De la misma manera se hicieron reaccionar las indolilcetonas funcionalizadas **22a** y **29b**, lo que dio lugar a los correspondientes triptofoles **30b** y **30c** como mezclas 4:1 y 2:1 de diastereoisómeros y con rendimientos del 80 y 81%, respectivamente (Esquema 2.20). En algún caso el diastereoisómero mayoritario pudo ser aislado tras la purificación por cromatografía de columna.

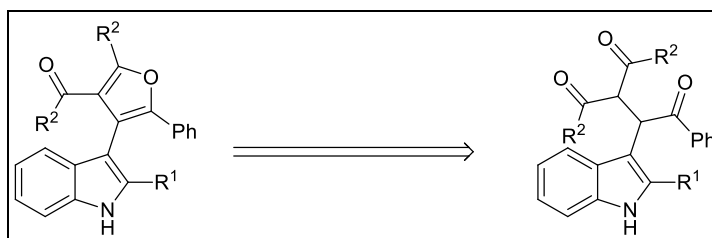


Esquema 2.20

2.3.3.2 Síntesis de furanilindoles

Los indoles sustituidos en C-3 por otro anillo heterocíclico son compuestos que poseen interesantes propiedades biológicas y farmacológicas.¹²⁰ A pesar de ello, acceder a este tipo de compuestos no siempre es fácil y una de las rutas implica una heteroarilación directa de indoles¹²¹ que, sin embargo, posee varios inconvenientes como pueden ser la falta de regioselectividad, que depende en gran medida de la sustitución del nitrógeno, y reacciones de homoacoplamiento, entre otros. Por ello, los procedimientos más habituales consisten en la construcción del anillo de furilo sobre un precursor indólico funcionalizado.¹²²

Considerando que los compuestos 1,4-dicarbonílicos han sido ampliamente empleados en la síntesis de furanos de Paal-Knorr, nos propusimos como siguiente objetivo acceder a 3-furanilindoles a partir de los derivados tricarbonílicos **25** sintetizados previamente (Esquema 2.21).



Esquema 2.21

Con este objetivo en mente, se eligió como sustrato modelo el compuesto tricarbonílico **25a** y se le hizo reaccionar con PTSA (1,1 eq), en tolueno y bajo diferentes condiciones de temperatura y tiempos de reacción (Tabla 2.8). A temperatura ambiente y durante 16 h la ciclación no fue completa, sino que se obtuvo una mezcla 3:1 de los productos **25a:26a**. Para conseguir alcanzar conversión completa, se llevó a cabo la reacción a reflujo de tolueno durante 2 h, lo que permitió aislar el furanilindol **26a** con un 50% de rendimiento. Por último, y con el objetivo de minimizar la descomposición observada en el crudo cuando se llevó a cabo la reacción a reflujo, decidimos disminuir la temperatura

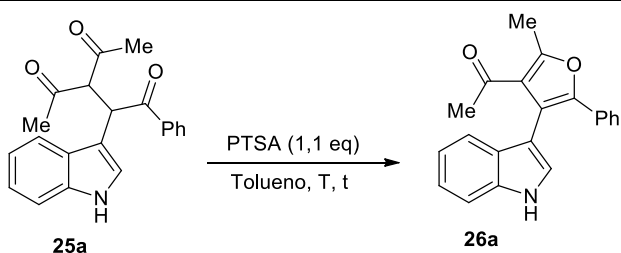
¹²⁰ (a) P. Diana, A. Carbone, P. Barraja, A. Montalbano, B. Parrino, A. Lopercolo, M. Pennati, N. Zaffaroni, G. Cirrincione, *Chem. Med. Chem* **2011**, 6, 1300–1309. (b) M. Zhang, Q. Chen, G. Yang, *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, 89, 421–441.

¹²¹ (a) Z. Wang, F. Song, Y. Zhao, Y. Huang, L. Lang, D. Zhao, J. Lan, J. You, *Chem. Eur. J.* **2012**, 18, 16616–16620. (b) X. Qin, H. Liu, D. Qin, Q. Wu, J. You, D. Zhao, Q. Guo, X. Huang, J. Lan, *J. Chem. Sci.* **2013**, 4, 1964–1969. (c) D. Alberico, M. Scott, M. Lautens, M. Chem. Rev. **2007**, 107, 174–238.

¹²² G. Blay, I. Fernández, A. Monleón, J. R. Pedro, C. Vila, *Tetrahedron* **2009**, 65, 9264–9270.

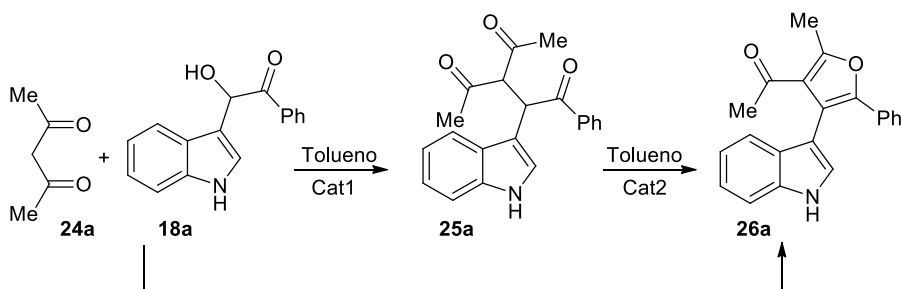
de la reacción hasta 50 °C. Bajo estas condiciones, y tras 2 h de reacción, fue posible aislar el indolilfurano **26a** con un 85% de rendimiento.

Tabla 2.8 Optimización en la síntesis del furanilindol 26a^a

			
T (° C)	t (h)	(25a:26a) ^b	Rto (%) ^c
t.a.	16	3:1	-
reflujo	2	0:1	50
50	2	0:1	85

^aCondiciones de reacción: **25a** (0,5 mmol), PTSA (0,55 mmol), tolueno (1 ml). ^bRelación determinada mediante análisis de ¹H-RMN. ^cRendimiento aislado referido a **25a**.

Considerando el empleo de tolueno como disolvente, tanto para la obtención de los productos **25** como para **26**, nos planteamos la posibilidad de acceder a los 3-furilindoles **26** de manera directa a partir de **18**, sin que fuera necesario aislar los compuestos tricarbónicos **25** intermedios (Esquema 2.22).

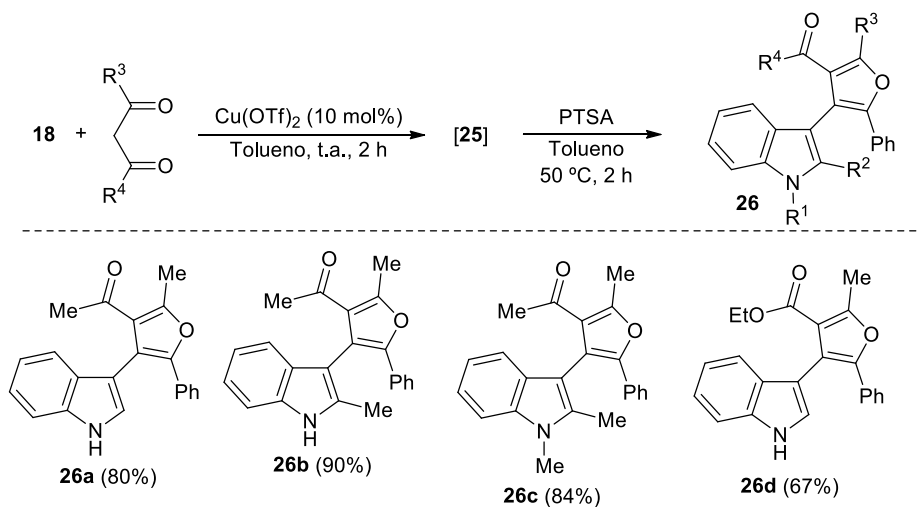


Esquema 2.22

Para abordar este nuevo reto, se eligió nuevamente la aciloina **18a** como sustrato modelo y se le hizo reaccionar con la acetilacetona **24a** en presencia de cantidades catalíticas de Cu(OTf)₂, en tolueno y a temperatura ambiente. Después de 2 h de reacción el producto **25a** fue detectado tanto por

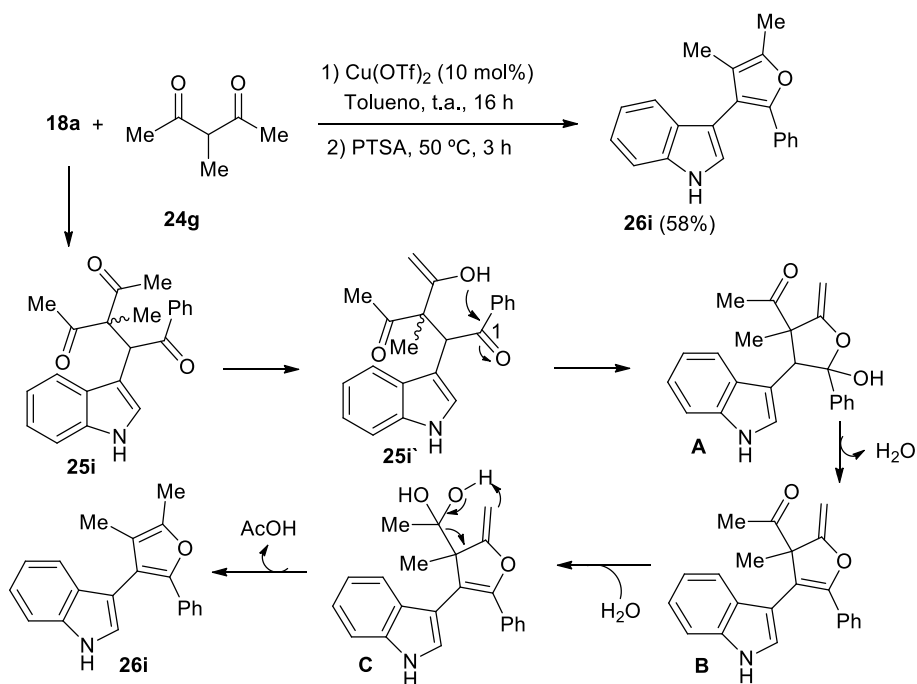
cromatografía en capa fina (TLC), como por cromatografía de gases (CG). Una vez detectada su formación, y la desaparición de la aciloína de partida, se añadió al mismo matraz 1,1 eq de PTSA y se llevó la mezcla a 50 °C. Tras 2 h de reacción se confirmó la formación **26a** como único producto, el cual fue aislado con un 80% de rendimiento (Esquema 2.23).

Una vez conseguido el objetivo de llevar a cabo la reacción en un proceso “one pot” sin necesidad de aislar los productos **25**, decidimos evaluar su alcance. Las aciloínas de partida **18b** y **18d** se comportaron de manera análoga a la aciloína **18a**, permitiendo aislar los furanilindoles **26b,c** con diferentes modelos de sustitución en el anillo de indol y con rendimientos excelentes (Esquema 2.23). Con respecto al compuesto β-dicarbonílico la reacción también dio buenos resultados cuando se emplearon β-cetoésteres, obteniéndose el producto **26d** con un 67% de rendimiento.



Esquema 2.23

Además, bajo las condiciones puestas a punto para este proceso se pudo dirigir la reacción de la aciloína **18a** y la 2-metil-1,4-pentanediona **24g** hacia la formación selectiva del furano **26i**, el cual fue aislado con un rendimiento del 58% (Esquema 2.24). En cuanto al mecanismo que explica la formación del nuevo furanilindol **26i**, proponemos que inicialmente se forma el producto de S_N directa **25i**, el cual a través de su tautómero **25'i** cicla en el medio ácido para generar el intermedio **A**. Éste podría eliminar fácilmente una molécula de agua conduciendo al metilendihidrofurano **B**. El ataque de una molécula de H_2O al grupo carbonilo, activado por el ácido, generaría un nuevo intermedio **C**, el cual podría eliminar ácido acético generando el producto final **26i**.



Esquema 2.24

2.4 CONCLUSIONES

En este capítulo se ha puesto a punto un nuevo método para la síntesis de una amplia variedad de α -indolilcetonas funcionalizadas adicionalmente en posición α con una gran variedad de sustituyentes, que incluyen tanto grupos carbonados (arilos, heteroarilos y compuestos 1,3-dicarbonílicos), como heteroatómicos (tioles, anilinas). Las reacciones transcurren mediante una S_{N} directa sobre α -indolilaciloínas, las cuales se han empleado por primera vez como agentes alquilantes en este tipo de procesos. Esta estrategia permite obtener las α -indolilcetonas α -funcionalizadas con buenos rendimientos y, además, las reacciones se llevan a cabo en condiciones suaves y con la generación de agua como único subproducto.

Además, hemos demostrado la utilidad sintética de algunas de las α -indolilcetonas obtenidas empleándolas como productos de partida o intermedios en la preparación de otros derivados indólicos con potencial actividad biológica como son los triptófoles y los furanilindoles.

CAPÍTULO 3 Síntesis de benzo[b]carbazoles por reacción de indoles con acetales de benzaldehído *o*- hidroxialquil funcionalizados

3.1 ANTECEDENTES

Los carbazoles aril- y heteroaril-condensados presentan gran interés debido al amplio espectro de actividades biológicas que presentan¹²³. Entre los carbazoles [b]-anulados destacan la elipticina y sus derivados con interesantes propiedades farmacológicas.¹²⁴ Por ello y por sus aplicaciones en ciencia de materiales,¹²⁵ el desarrollo de métodos eficientes para la preparación de benzo[b]carbazoles ha sido objeto de estudio por parte de la comunidad sintética. Y así, en la bibliografía, existe una amplia variedad de aproximaciones para acceder a este heterociclo. Generalmente, estas metodologías implican la construcción del anillo **B** ó **C** del benzocarbazol, o bien la construcción de ambos a la vez (Esquema 3.1). De entre el gran número de métodos empleados cabría destacar la reacción de indolización de Fisher con tosilhidrazonas,¹²⁶ a partir de derivados de naftalenos¹²⁷ incluyendo la ciclación reductora de compuestos nitroaromáticos,^{127c} y mediante la reacción Diels–Alder de piranoindolonas,¹²⁸ furoindoles,¹²⁹ y 2,4-dihidropirrolindoles¹³⁰ con arinos (Esquema 3.1).

¹²³ Revisiones: (a) T. Janosik, N. Wahlström, J. Bergman, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 9159–9180. (b) A. W. Schmidt, K. R. Reddy, H.-J. Knölker, *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 3193–3328.

¹²⁴ (a) J. M. Pedersen, W. R. Bowman, M. R. J. Elsegood, A. J. Fletcher, P. J. Lovell, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 10615–10618. (b) P.-L. Kuo, Y.-L. Hsu, C.-H. Chang, C.-C. Lin, *Cancer Lett.* **2005**, *223*, 293–301.

¹²⁵ (a) M. T. Levick, S. C. Coote, I. Grace, C. Lambert, M. L. Turner, D. J. Procter, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5744–5747. (b) J.-Y. Balandier, N. Henry, J.-B. Arlin, L. Sanguinet, V. Lemaure, C. Niebel, B. Chattopadhyay, A. R. Kennedy, P. Leriche, P. Blanchard, J. Cornil, Y. H. Geerts, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 302–305.

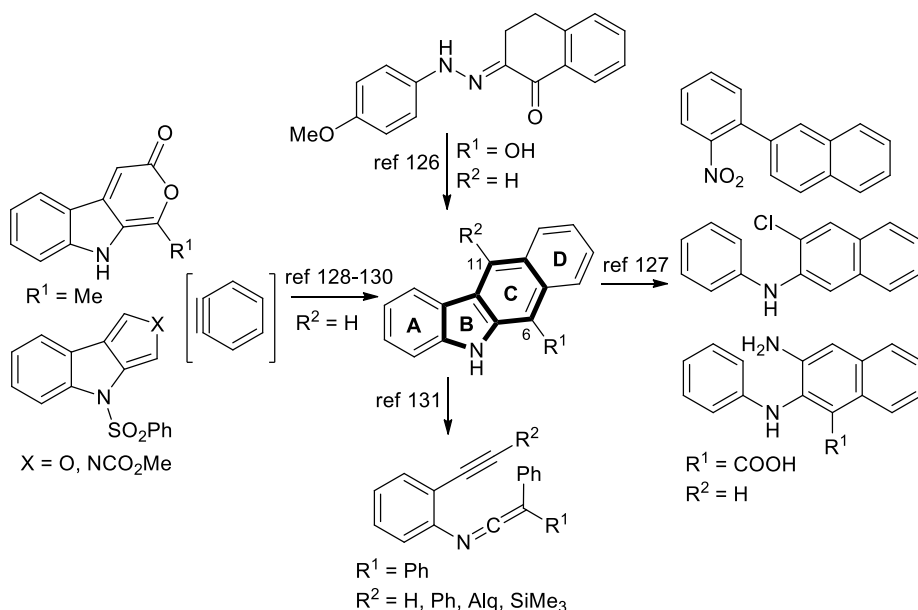
¹²⁶ L. Martarello, D. Joseph, G. Kirsh, *Heterocycles* **1996**, *43*, 367–379.

¹²⁷ (a) V.-R. Huisgen, G. Sorge, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1950**, *566*, 162–184. (b) M.-E. Budén, V.-A. Vaillard, S.-E. Martin, R.-A. Rossi, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 4490–4498. (c) P. Appukkuttan, E.-V. Der Eycken, W. Dehaen, *Synlett* **2005**, 127–133.

¹²⁸ C.-J. Moody, *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1985**, 2505–2508.

¹²⁹ G.-W. Gribble, D.-J. Keavy, D.-A. Davis, M.-G. Saulnier, B. Pelcman, T.-C. Barden, M.-P. Sibi, E.-R. Olson, J.-J. BelBruno, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 5878–5891.

¹³⁰ C.-K. Sha, K.-S. Chuang, S.-J. Wey, *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1987**, 977–980.

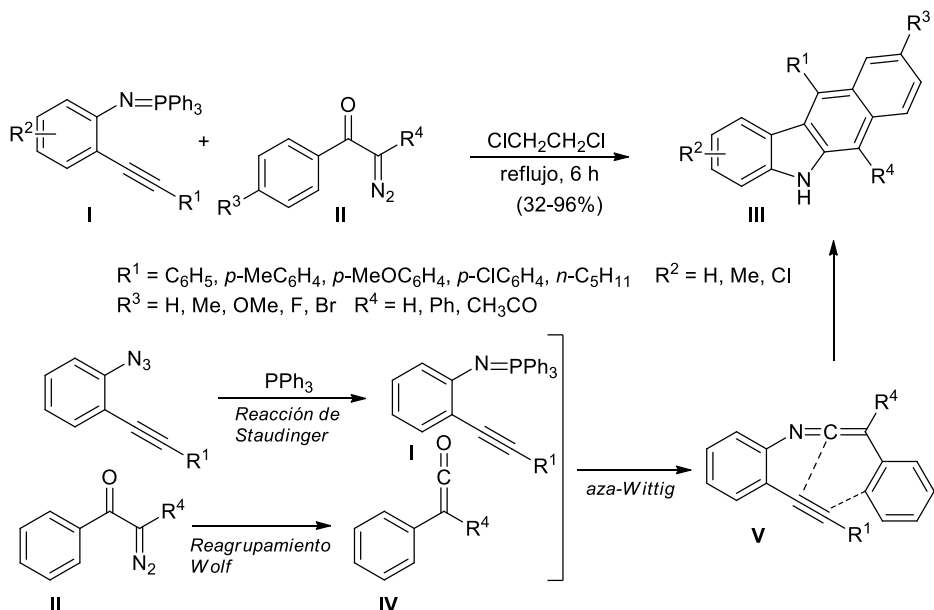


Esquema 3.1

Por otra parte, los derivados de cetaniminas, generadas *in situ* a partir de fosforanos, también han sido utilizados para la construcción de benzocarbazoles.¹³¹ Dentro de esta última estrategia, y a modo de ejemplo, se muestra la ciclación de la cetanimina **V** que dio lugar a la formación de los benzocarbazoles **III** con rendimientos entre moderados y muy buenos (Esquema 3.2).¹³² Esta metodología permite la construcción tanto del anillo **B** como **C** del heterociclo en un único paso de reacción. En cuanto al modelo de sustitución del anillo central, éste puede presentar en la posición 6 un sustituyente fenilo, un resto carbonílico o un hidrógeno, mientras que la posición 11 puede estar ocupada por un resto alquílico o aromático. Por su parte, la cetanimina de partida se genera *in situ* mediante una reacción aza-Wittig del fosforano **I** y la cetena **IV**, esta última obtenida por un reagrupamiento de Wolf de la α -diazocetona **II**. Asimismo, el fosforano **I** se generó mediante una reacción de Staudinger sobre una *o*-alquinil azida (Esquema 3.2).

¹³¹ C. Shi, K.-K. Wang, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 3517–3520.

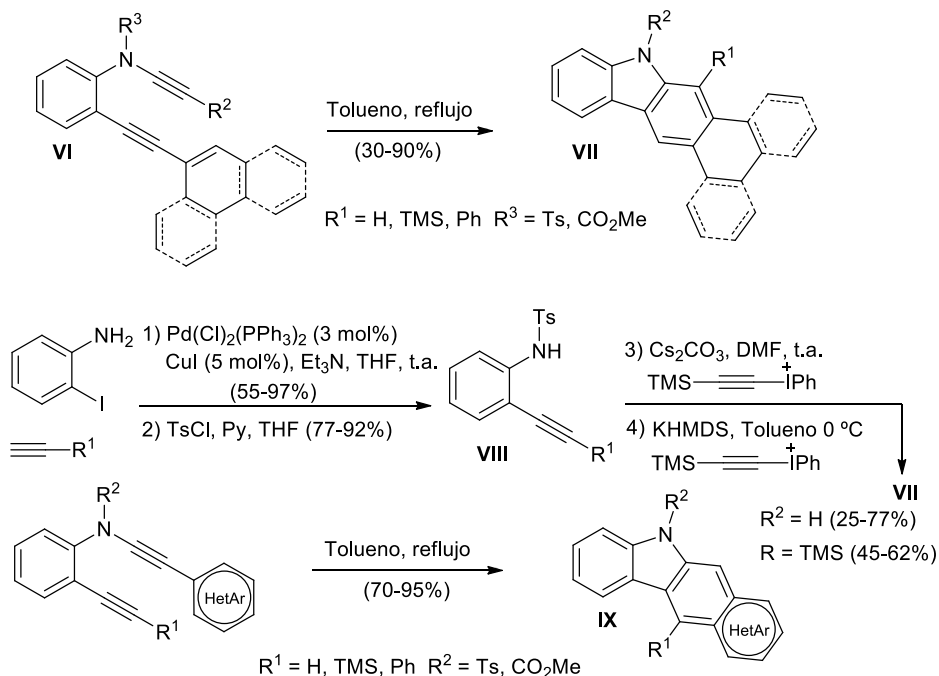
¹³² Y. Xing, B. Hu, Q. Yao, P. Lu, Y. Wang, *Chem. Eur. J.* **2013**, 19, 12788–12793.



Esquema 3.2

Otra metodología empleada para la construcción de benzo[*b*]carbazoles consiste en la reacción dehidro-Diels–Alder (DIDA) de las inamidas **VI** (Esquema 3.3).¹³³ El proceso tiene lugar en tolueno empleando altas temperaturas y permite la construcción tanto de arilbenzo[*b*]carbazoles **VII** como de heteroarilbenzo[*b*]carbazoles **IX**, de manera directa y con buenos rendimientos. Sin embargo, el modelo de sustitución del anillo **C** se encuentra limitado a la presencia de hidrógeno, fenilo, o trimetilsililo. Cabe mencionar que el empleo de la reacción Diels–Alder y similares posee numerosas ventajas en términos de economía atómica, reducción de subproductos, y el no empleo de catalizadores metálicos. Sin embargo, en este caso la preparación de las inamidas de partida **VI** implica una secuencia de reacción de tres pasos a partir de la *o*-yodoanilina: una reacción de Sonogashira y *N*-tosilación, que dan lugar al producto **VIII** y, finalmente, una *N*-etnilación empleando una sal de (trimetilsilil)etinyliodonio (Esquema 3.3).

¹³³ (a) M.-F. Martínez, D. Rodríguez, L. Castedo, C. Saá, *Org. Lett.* **2005**, 7, 2213–2216. (b) M.-F. Martínez, D. Rodríguez, L. Castedo, C. Saá, *Tetrahedron* **2008**, 64, 3674–3686.

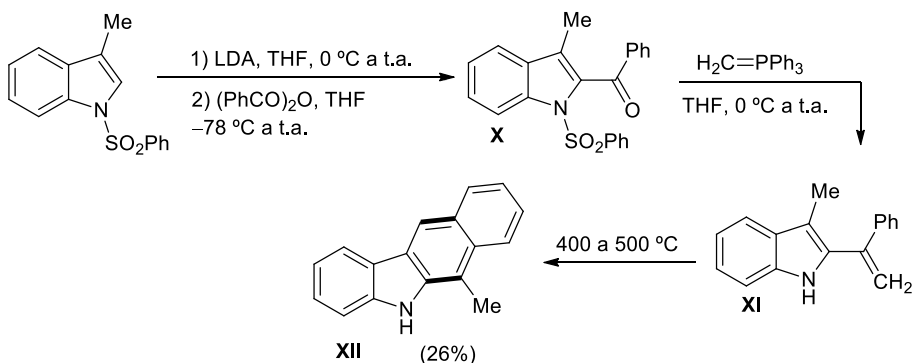


Esquema 3.3

Otra aproximación sintética para la obtención del esqueleto de benzo[b]carbazol consiste en la construcción del anillo **C** mediante procesos de benzanulación de indoles. Generalmente esta estrategia requiere la prefuncionalización del esqueleto indólico implicando secuencias de reacción multipaso. En este contexto, Kano y col. describieron la síntesis del 6-metilbenzocarbazol **XII**, con un 26% de rendimiento, por tratamiento térmico del indol 2,3-disustituído **XI**. A su vez **XI** fue obtenido mediante una reacción de Wittig del 2-benzoilindol **X**. Por su parte, la introducción del grupo benzoilo en posición 2 del indol se llevó a cabo por tratamiento del 3-metil-*N*-sulfonilindol con LDA y anhídrido benzoico (Esquema 3.4).¹³⁴

¹³⁴ S. Kano, E. Sugino, S. Shibuya, S. Hibino, *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 2979–2981.

Aproximación de Kano



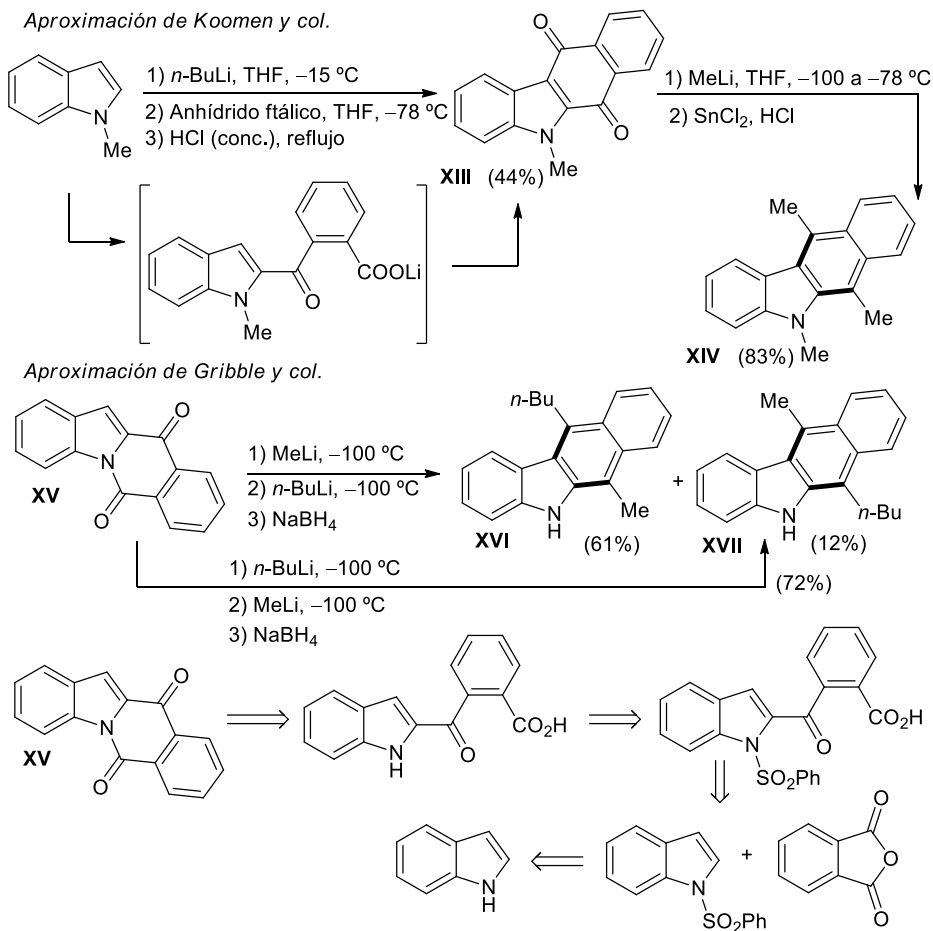
Esquema 3.4

Otras posibilidades para acceder al esqueleto de benzocarbazol, que además permiten la doble sustitución en el anillo central, se describen en el Esquema 3.5. Así, Koomen y col. construyeron el esqueleto de benzocarbazol 6,11-diona **XIII** a partir de indoles y anhídrido ftálico.¹³⁵ La adición de metilitio sobre **XIII**, y posterior deshidratación, dio lugar al benzocarbazol **XIV** con buen rendimiento. Sin embargo, con esta ruta los sustituyentes sobre las posiciones 6 y 11 tienen que ser necesariamente iguales.

Esta limitación fue resuelta posteriormente por Gribble y col. Estos autores emplearon una estrategia sintética similar a la anteriormente descrita, pero a partir de la indolo[1,2-*b*]isoquinolina-6,11-diona **XV**. Aprovechando la diferente electrofilia que poseen ambos grupos carbonilo en **XV** pudieron obtener benzocarbazoles con sustituyentes diferentes en posiciones 6 y 11 (Esquema 3.5).¹³⁶ Y así, la adición de MeLi a **XV** seguido de tratamiento con *n*-BuLi condujo a la formación de **XVI** con un 61% de rendimiento, mientras que el regioisómero **XVII** fue aislado como producto minoritario. La inversión en el orden de adición de los organolíticos dio lugar a **XVII**, aislado en este caso como producto mayoritario con un 72% de rendimiento. El esquema también recoge la retrosíntesis de **XV** que implica una secuencia de 4 pasos partiendo de indol y anhídrido ftálico (Esquema 3.5)

¹³⁵ A.-T. Boogaard, U.-K. Pandit, G.-J. Koomen, *Tetrahedron* **1994**, 50, 4811–4824.

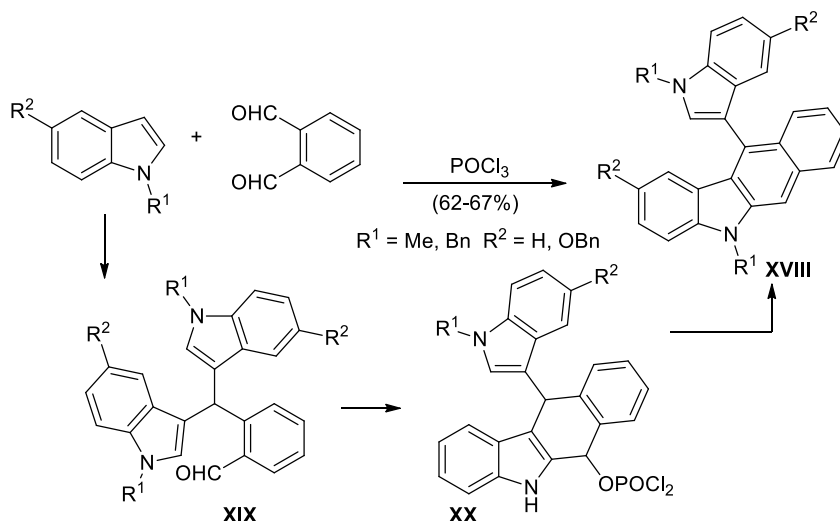
¹³⁶ H.-L. Fraser, G.-W. Gribble, *Can. J. Chem.* **2001**, 79, 1515–1521.



Esquema 3.5

Las metodologías comentadas hasta el momento para acceder a benzo[*b*]carbazoles poseen innumerables inconvenientes. Por una parte, cabría mencionar el empleo de condiciones drásticas de reacción (altas temperaturas, empleo de medios fuertemente ácidos), el uso de catalizadores metálicos, y la preparación de los productos de partida que, en muchas ocasiones requiere secuencias de varios pasos de reacción. Por otra parte, el empleo de reactivos organolíticos en cantidades estequiométricas limita el alcance de la reacción debido a la incompatibilidad con otros grupos funcionales. Muchas de estas metodologías también requieren uso de atmósfera inerte y bajas temperaturas, lo que podría ser una desventaja desde el punto de vista operacional. Además, su falta de flexibilidad conduce a carbazoles con modelos de sustitución limitados debido a la naturaleza de los materiales de partida.

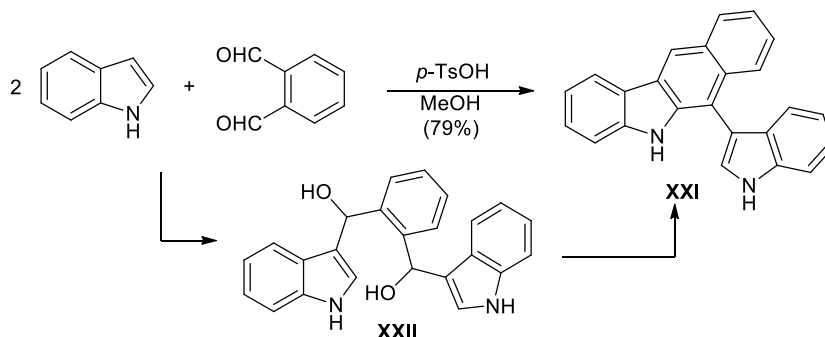
Teniendo en cuenta todo lo anterior se concluye que el desarrollo de nuevas rutas para preparar benzo[*b*]carbazoles que empleen indoles 2,3 no funcionalizados resulta muy interesante ya que son aproximaciones más directas que reducen el número de pasos de reacción. En este sentido, Black y col. describieron la síntesis de benzo[*b*]carbazoles a partir de indoles y ftaldialdehído en presencia de POCl₃, lo que condujo a los 11-indolilbenzo[*b*]carbazoles **XVIII** con buenos rendimientos (Esquema 3.6).¹³⁷



Esquema 3.6

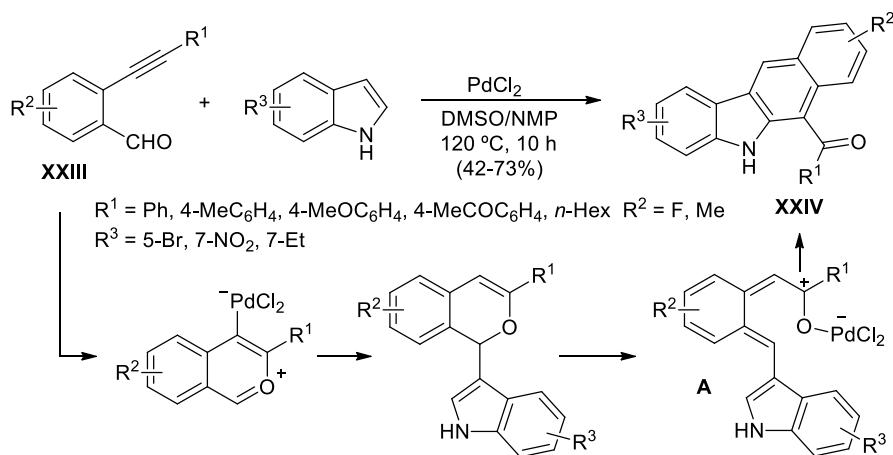
Sin embargo, el mismo proceso, pero bajo catálisis con PTSA y metanol como disolvente, dio lugar al 6-indolilbenzo[*b*]carbazol **XXI** (Esquema 3.7). Los autores justifican este cambio en la selectividad del proceso por las diferencias que presenta la velocidad de la reacción bajo ambas condiciones. Así, en el primer caso la reacción es más rápida y tiene lugar a través del bisindol **XIX** que, posteriormente, ciclaría a través del C-2 del indol para dar lugar a **XX** que, tras una reacción de eliminación, conduce al 11-indolilbenzo[*b*]carbazol **XXI** de forma selectiva. Sin embargo, al emplear como catalizador un ácido más débil en metanol, se produce una disminución de la velocidad de la reacción lo que permite la existencia del diol **XXII** como intermedio. A partir de este diol una nueva ciclación a través del C-2 del indol conduciría, tras deshidratación, al 6-indolilbenzo[*b*]carbazol final **XXI**.

¹³⁷ D. Black, D.-C. Craig, M. Santos, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 6653–6656.



Esquema 3.7

Una ruta sintética más reciente, basada en la capacidad que poseen los metales de transición para activar enlaces múltiples C–C, consiste en la reacción de *o*-(alquínil)benzaldehídos **XXIII** e indoles 2,3 no sustituidos catalizada por Pd(II) (Esquema 3.8).¹³⁸ El proceso conduce a la formación de los benzo[*b*]carbazoles **XXIV** con buenos rendimientos mediante una ciclación electrocíclica del intermedio **A**. La reacción proporciona una metodología muy directa para acceder a benzo[*b*]carbazoles sin necesidad de prefuncionalización en el indol. Sin embargo, esta metodología es poco flexible ya que los carbazoles a los que se accede presentan siempre el mismo patrón de sustitución sobre C-6 y C-11, grupo carbonilo e hidrógeno, respectivamente.



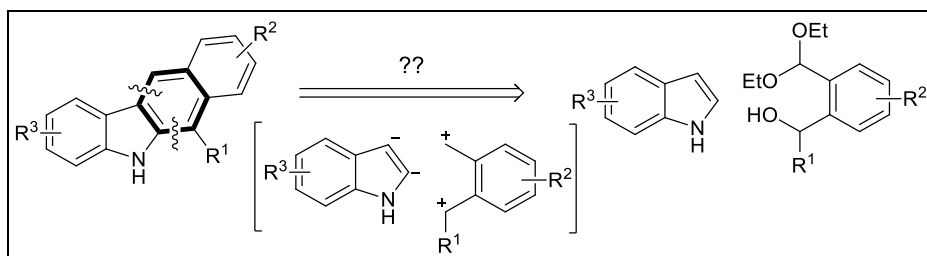
Esquema 3.8

¹³⁸ R.-Y. Tang, J.-H. Li, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 4733–4738.

3.2. OBJETIVO

A la vista de estos antecedentes cabe mencionar que a pesar de que en la bibliografía se han descrito una gran variedad de metodologías para acceder a benzo[*b*]carbazoles, todos ellas presentan en mayor o menor medida numerosos inconvenientes entre los que cabe destacar las condiciones drásticas de reacción, la prefuncionalización de los materiales de partida, así como los limitados modelos de sustitución que se obtienen en muchos casos.

Teniendo esto en mente, y siendo conscientes de la necesidad de poner a punto nuevas aproximaciones sintéticas para la preparación de benzocarbazoles de manera más directa, pensamos que una posible desconexión retrosintética hacia este heterociclo podría implicar un indol 2,3-no sustituido como equivalente sintético de un sintón doblemente negativo mientras que, un acetal de benzaldehído *o*-hidroxialquil-funcionalizado podría emplearse como equivalente sintético de un sintón doblemente positivo (Esquema 3.9). Además, basándonos en nuestra experiencia en el empleo de PTSA como catalizador en reacciones de alquilación de indoles con alcoholes, nos propusimos llevar a cabo la reacción bajo las condiciones estándar descritas por el grupo. De funcionar esta estrategia sería una alternativa muy útil para la síntesis de benzocarbazoles, complementaria a las ya existentes, y que además podría tener lugar de manera más directa y en condiciones más suaves de reacción.



Esquema 3.9

3.3 DISCUSIÓN DE RESULTADOS

3.3.1 Síntesis de los hidroxiacetales de partida 32

Para abordar el objetivo planteado en este Capítulo nos propusimos sintetizar una serie de acetales de benzaldehído *o*-hidroxialquil sustituidos **32** (Tabla 3.1). Su preparación se llevó a cabo por reacción de intercambio halógeno-metal entre el dietil acetal del 2-bromobenzaldehído **31a**, producto comercialmente

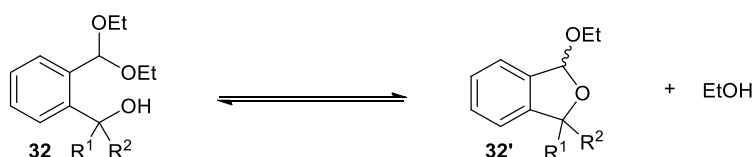
asequible, seguida de una adición nucleofílica del organolítico resultante al correspondiente compuesto carbonílico.

Tabla 3.1 Síntesis de los hidroxiacetales de partida 32

Entrada	R ¹	R ²	Producto	Rto (%) ^a
1	H	Ph	32a	66
2	H	4-ClC ₆ H ₄	32b	77 ^b
3	H	4-BrC ₆ H ₄	32c	81 ^b
4	H	4-MeOC ₆ H ₄	32d	85
5	H	2,3,4-(MeO) ₃ C ₆ H ₂	32e	67
6	H	2-Naftil	32f	69
7	H	2-Th	32g	88
8	H	3-Me-2-Th	32h	69 ^b
9	H	5-Me-2-Fur	32i	78
10	H	PhC≡C	32j	60
11	H	<i>c</i> -C ₃ H ₅	32k	75
12	H	<i>n</i> -Bu	32l	81
13	Me	4-MeOC ₆ H ₄	32m	82 ^b
14	Me	2-Th	32n	83 ^b
15	Me	PhC≡C	32o	79 ^b
16	Me	<i>c</i> -C ₃ H ₅	32p	80 ^b
17	Me	(<i>E</i>)-PhCH=CH	32q	91
18	Ph	(<i>E</i>)-PhCH=CH	32r	68
19	4-ClC ₆ H ₄	4-ClC ₆ H ₄	32s	90 ^b
20	4-MeOC ₆ H ₄	4-MeOC ₆ H ₄	32t	80 ^b

^aRendimiento de producto aislado tras cromatografía de columna y referido al acetal de partida. ^bAislados como mezclas de diastereoisómeros de los correspondientes acetales cíclicos **32'**. 2-Th = 2- tienilo. 3-Me-2-Th = 3-metil-2-tienilo. 5-Me-2-Fur = 5-metil-2-furilo.

Con esta sencilla metodología se han preparado una serie de alcoholes de partida cuyos rendimientos se muestran en la Tabla 3.1. Hay que destacar que estos acetales hidroxifuncionalizados **32** se pueden encontrar en equilibrio con los correspondientes acetales cíclicos **32'**, hecho que se observa en diferente medida para cada sustrato y dependiendo también del disolvente deuterado empleado para su caracterización (Esquema 3.10).



Esquema 3.10

Siguiendo esta misma metodología se sintetizaron, además, los alcoholes **33** que poseen un sustituyente metoxilo en posición 5 del anillo aromático (Tabla 3.2), para lo cual se partió del acetal **31b**, cuya síntesis se describe en la parte experimental de esta memoria.

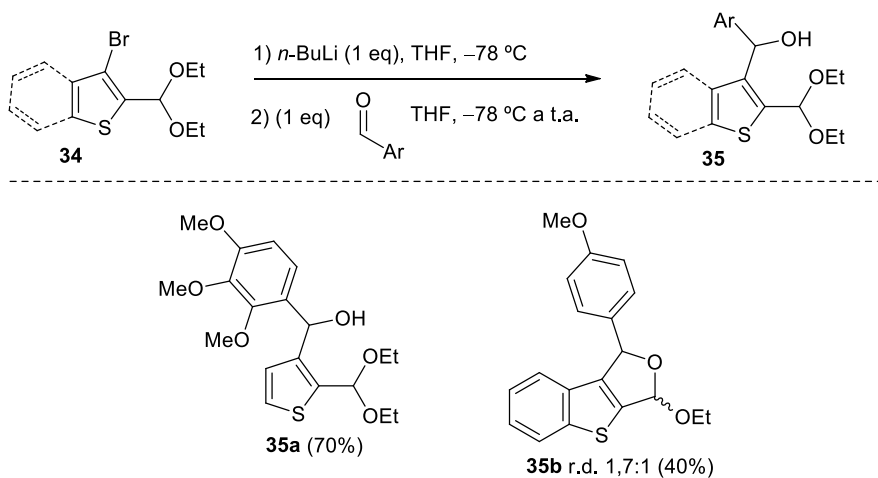
Tabla 3.2 Síntesis de los acetales de 5-metoxibenzaldehído 2-hidroxialquil funcionalizados 33

<p>El diagrama muestra la reacción de 31b (un anillo benzénico con un grupo Br en posición 2, un grupo MeO en posición 5, y dos grupos OEt en posición 1) con 1) $n\text{-BuLi}$ (1 eq), THF, -78°C y 2) $\text{R}^1\text{-C(=O)-R}^2$ (1 eq), THF, -78°C a t.a., para producir el alcohol 33 (un anillo benzénico con un grupo OH y dos grupos OEt en la posición 2, un grupo MeO en posición 5, y sustituyentes R^1 y R^2 en la posición 1).</p>				
Entrada	R^1	R^2	Alcohol	Rto. (%) ^a
1	Ph	H	33a	58
2	4- ClC_6H_4	H	33b	73
3	4- MeOC_6H_4	H	33c	69 ^b
4	2,3,4-(MeO) $_3\text{C}_6\text{H}_2$	H	33d	71
5	2-Th	H	33e	79
6	4- MeOC_6H_4	Me	33f	88 ^c

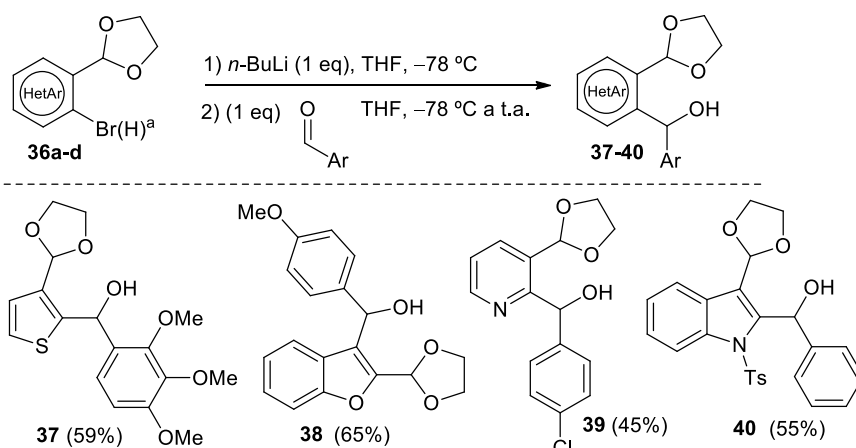
^aRendimiento de producto aislado tras cromatografía de columna y referido al acetal de partida **31b**.

^bAcetal cíclico **33'c** aislado como mezcla 1,4:1 de diastereoisómeros. ^cAislado con trazas del acetal cíclico. 2-Th = 2- tienilo.

La misma estrategia fue extendida también a la preparación de acetales *o*-hidroxialquil funcionalizados derivados de los aldehídos heterocíclicos **34** y **36a-d**, permitiendo acceder a los hidroxiacetales **35** y **37-40** con rendimientos entre moderados y buenos (Esquemas 3.11 y 3.12).



Esquema 3.11



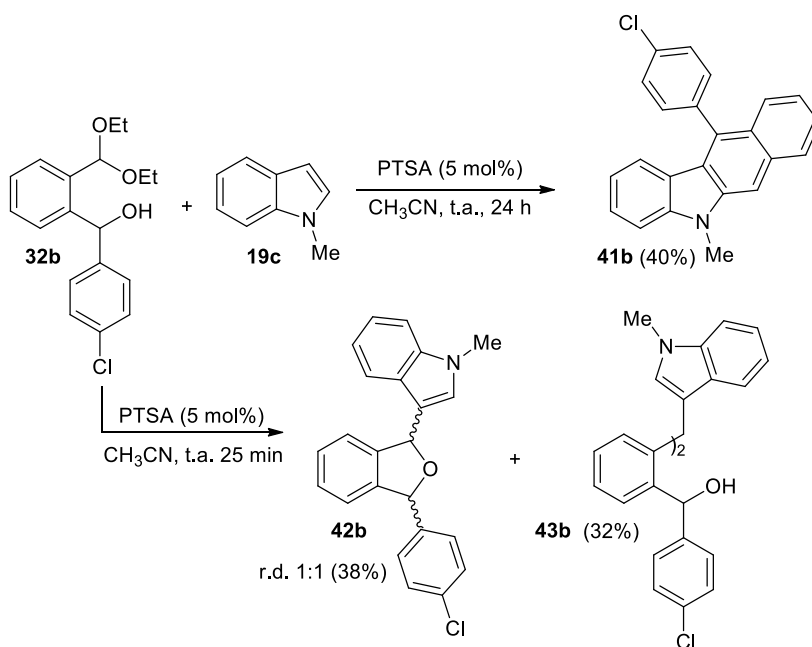
^aReacción llevada a cabo empleando *n*-BuLi (1,2 eq), aldehído (1,2 eq).

Esquema 3.12

3.3.2 Estudio de la reactividad de los acetales hidroalquil funcionalizados con indoles

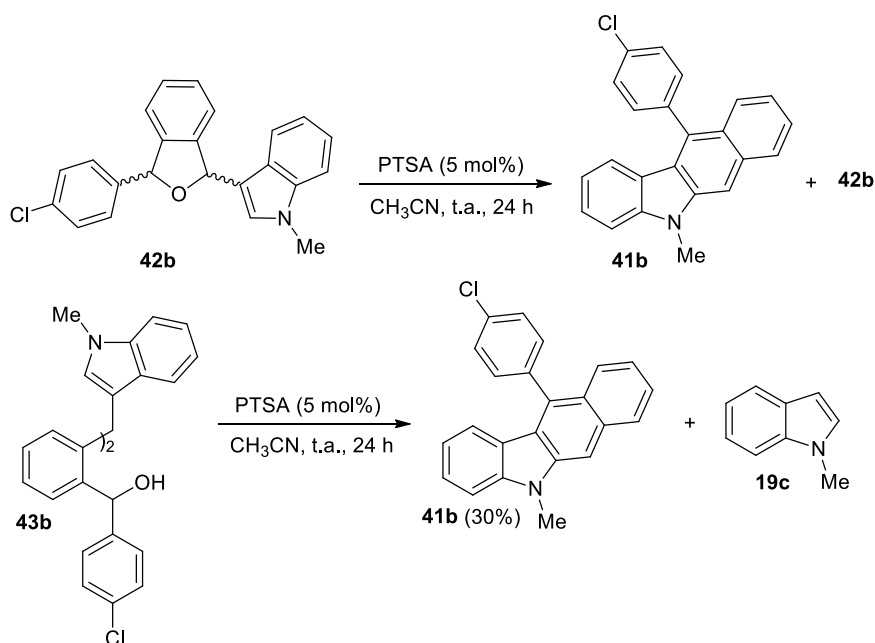
3.3.2.1 Pruebas preliminares

Inicialmente nos planteamos llevar a cabo la reacción entre el *N*-metilindol **19c** y el acetal **32b** empleando PTSA como catalizador. Esta reacción, a temperatura ambiente durante 24 h, condujo a la obtención, tras purificación cromatográfica, de un producto con estructura de benzocarbazol, **41b**, que se aisló como producto mayoritario con un 40% de rendimiento. Posteriormente, y con el objetivo de identificar posibles intermedios de reacción, repetimos el mismo proceso, pero a tiempos más cortos. En este caso el resultado obtenido fue completamente diferente. Y así, tras purificación cromatográfica se aislaron un producto con estructura de isobenzofurano, **42b**, que se obtuvo con un 38% de rendimiento, y el bisindolilmetano **43b** con un 32% de rendimiento (Esquema 3.13). Estos resultados nos llevaron a pensar que el mecanismo implicado en la formación de los benzocarbazoles **41** no es directo, sino que podrían estar involucrados los productos **42** y **43** como intermedios.



Esquema 3.13

Teniendo en cuenta que únicamente se observó la formación del isobenzofurano **42b** y del bisindolilmetano **43b** cuando la reacción se llevó a cabo a temperatura ambiente y tiempos cortos, nos planteamos la posibilidad de que estas especies fueran intermedios en la obtención del benzocarbazol **41b**. Para comprobar esta suposición se llevaron a cabo dos pruebas cualitativas. Por una parte, la evolución a temperatura ambiente del isobenzofurano **42b** durante 24 h en presencia de PTSA condujo a una mezcla de **42b**:**41b** (4:1). Por otra parte, la reacción del 3,3'-BIM **43b** con PTSA durante 24 h dio lugar al benzocarbazol **41b** y a la liberación de una molécula de *N*-metilindol **19c** (Esquema 3.14). Por lo tanto, ambos experimentos apoyan que tanto el isobenzofurano **42** como el 3,3'-BIM **43** sean intermedios en la formación del benzocarbazol **41**.

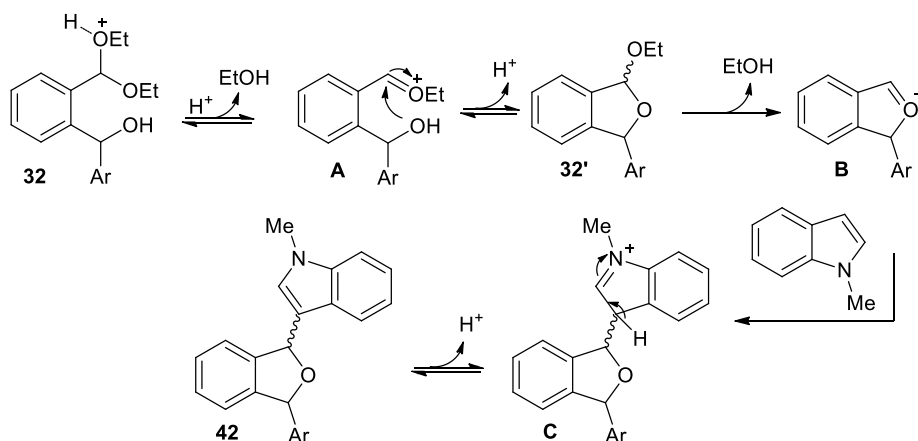


Esquema 3.14

3.3.2.2 Mecanismo de formación del carbazol **41**, el isobenzofurano **42** y el 3,3'-BIM **43**

Apoyándonos en las observaciones experimentales hemos propuesto el mecanismo que se representa en los Esquemas 3.14 y 3.15. En primer lugar, el ácido de Brønsted activaría un grupo etoxilo en **32**, lo que provocaría la eliminación de una molécula de etanol dando lugar así al catión oxonio **A** que estaría en equilibrio con el acetal **32'** con pérdida de un protón. Una activación

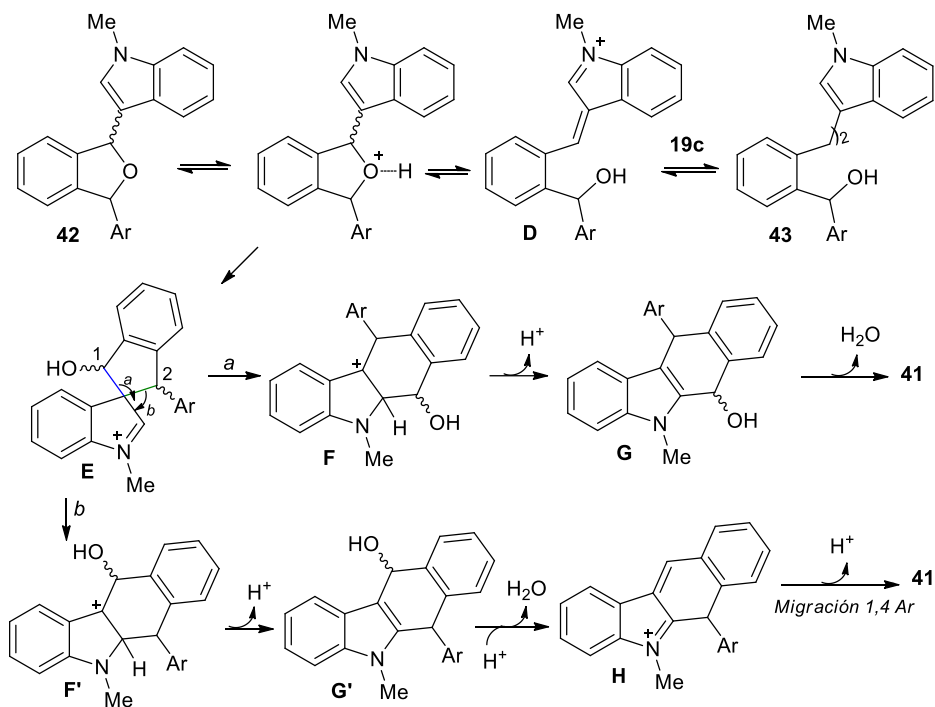
del segundo grupo etoxilo por parte del catalizador ácido provocaría una segunda eliminación de etanol generando el catión oxonio cíclico **B**. Este intermedio es muy electrofílico y en presencia de un nucleófilo, tal como el *N*-metilindol **19c**, sufriría una reacción F.-C. generándose el intermedio iminio **C** que, tras la eliminación de un protón, conduciría a la formación del isobenzofurano **42** (Esquema 3.15).



Esquema 3.15

Este isobenzofurano **42**, como se ha demostrado en las pruebas cualitativas descritas en el Esquema 3.14, ha de ser un intermedio en la formación del benzocarbazol **41**. Esto se justifica si tenemos en cuenta que en presencia del catalizador ácido el isobenzofurano podría protonarse evolucionando bien hasta el intermedio **D**, o bien hasta el intermedio espiránico **E** mediante el ataque intramolecular del indol isobenzofurano protonado (Esquema 3.16). A partir de **D** el ataque de una segunda molécula de indol conduciría a la formación del 3,3'-BIM **43**. Nosotros postulamos que la transformación de **42** a **43** es un equilibrio, de modo que a partir del 3,3'-BIM la eliminación de una molécula de indol conduciría nuevamente al isobenzofurano **42**. Sin embargo, el intermedio **E** podría evolucionar mediante una migración 1,2 bien del resto hidroxialquilo, o bien del resto alquílico terciario. Esta migración provocaría la expansión del anillo, de forma tal que, si la reacción tiene lugar a través de la *via a* (migración de hidroxialquilo) se obtendría el nuevo carbocatión **F** que, tras la pérdida de un protón para recuperar la aromaticidad, conduciría a la formación del alcohol **G** en el que la eliminación de una molécula de agua daría lugar a **41**. Un camino alternativo implicaría la *via b* (migración del resto bencílico) a través de la cual se obtendría, tras la eliminación de un protón en **F'**, el alcohol secundario **G'**

regioisómero de **G**. A partir de este alcohol una protonación seguida de la eliminación de una molécula de agua conduciría al catión indoleniminio **H** en el que una migración 1,4 del resto arilo desde la posición 6 a la 11, seguido de la pérdida de un protón, daría lugar también a **41** (Esquema 3.16).



Esquema 3.16

Cabe mencionar que la migración 1,2 que se produce sobre el intermedio indoleniminio **E** es un reagrupamiento conocido como Ciamician-Plancher y ha sido ampliamente estudiado.¹³⁹ Estudios preliminares habían demostrado que la selectividad en el resto que migra depende de su capacidad migratoria. Así se ha encontrado que el orden de migración para estos grupos es: Me < Et < *i*-Pr < alilo < CH₂Ph, lo que está en concordancia con otras migraciones 1,2 como la transposición pinacolínica, o la de Wagner-Meerwein. Además, en el capítulo de Antecedentes Generales de esta Tesis se han revisado algunas metodologías que implican migraciones 1,2 sobre intermedios análogos a **E**. Para todos esos ejemplos se describió cómo, en general, se producía la migración selectiva de un

¹³⁹ (a) A.-H. Jackson, P.-P. Lynch, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. II*, **1987**, 1215–1219. (b) Y. Kanaoka, K. Miyashita, O. Yonemitsu, *Chem. Commun.* **1969**, 1365.

grupo alquénico (Csp²) con preferencia a un resto alquílico (Csp³). Sin embargo, también era conocido que la presencia de un resto hidroxialquilo era capaz de invertir la selectividad observada hacia la migración del resto alquílico con preferencia al alquénico (ver págs. 20-22). En base a estos antecedentes, lo más probable es que en nuestro caso la reacción tenga lugar a través de la *via a* en la que se propone la migración selectiva de un resto hidroxialquilo frente a uno bencílico (Esquema 3.16).

3.3.2.3 Optimización de las condiciones de reacción

Dado el potencial de esta nueva reacción y la interesante estructura del benzocarbazol **41** nos propusimos mejorar el rendimiento del proceso que conduce a su formación. Para ello elegimos como sustrato modelo el alcohol **32a** y se le hizo reaccionar con *N*-metilindol **19c** bajo diferentes condiciones de reacción (Tabla 3.3). En primer lugar, evaluamos el efecto que produciría sobre la reacción un cambio del tipo de catalizador. Para ello se emplearon varios catalizadores ácidos tanto de Lewis como de Brønsted, llevando a cabo todas las reacciones a temperatura ambiente. De los resultados obtenidos, y mostrados en la Tabla 3.4, se desprende que todos los ácidos de Lewis ensayados conducían mayoritariamente a la formación del isobenzofurano **42a** (entradas 1–4). Sin embargo, cuando la reacción se lleva a cabo en presencia de ácidos de Brønsted se empezaba a observar la formación del benzocarbazol **41a** (entradas 5–6). Un aumento en la carga de PTSA condujo a la formación del carbazol final **41a** con muy buen rendimiento (entrada 7). Además, se comprobó que el empleo de CH₂Cl₂ como disolvente conducía a resultados similares en cuanto al rendimiento de la reacción (entrada 8). Sin embargo, el empleo de CH₃NO₂ no mejoró el proceso, sino que únicamente condujo a la formación de productos de descomposición. Por lo tanto, tras este pequeño estudio se puede concluir que las mejores condiciones para favorecer la formación del benzocarbazol es el empleo de 20 mol% de PTSA en acetonitrilo.

Tabla 3.3 Optimización de las condiciones de reacción entre el *N*-metilindol **19c y el hidroxiacetal **32a**^a**

Entrada	Catalizador (mol%)	Disolvente	Rto (%) ^b 42a/41a
1	InBr ₃ (5)	CH ₃ CN	97/–
2	Sc(OTf) ₃ (5)	CH ₃ CN	93/–
3	Ce(OTf) ₃ (5)	CH ₃ CN	98/–
4	Al(OTf) ₃ (5)	CH ₃ CN	84/–
5	PTSA (5)	CH ₃ CN	73/24
6 ^c	PTSA (5)	CH ₃ CN	35/31
7	PTSA (20)	CH ₃ CN	–/92 (78) ^d
8	PTSA (20)	CH ₂ Cl ₂	–/90
9	PTSA (20)	CH ₃ NO ₂	– ^e

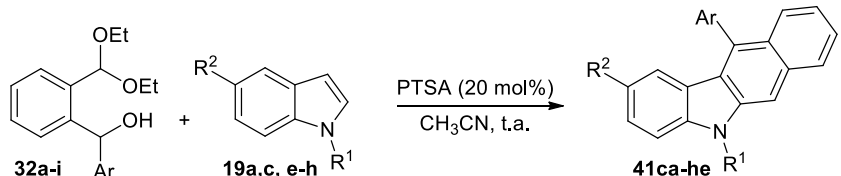
^aCondiciones de reacción: el catalizador se añade a una disolución de **19c** (0,20 mmol) y **32a** (0,20 mmol) en 0,5 ml de disolvente (16 h). ^bRendimiento calculado por ¹H-RMN empleando CH₂Br₂ como patrón interno.

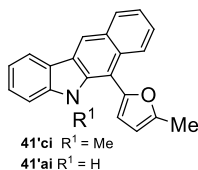
^cReacción llevada a cabo a reflujo durante 1 h. ^dRendimiento aislado. ^eProductos de descomposición.

3.3.2.4 Alcance de la reacción: Síntesis de los benzo[*b*]carbazoles **41**

Una vez establecido el empleo de PTSA (20 mol%) como el mejor catalizador decidimos evaluar el alcance de esta reacción estudiando la posible influencia de la sustitución en α al grupo hidroxilo (Tabla 3.4). En primer lugar, estudiamos la reactividad de los hidroxiacetales secundarios **32a-i** que poseen un sustituyente arílico en la posición α al grupo hidroxilo. De manera general la reacción de estos alcoholes, bajo las condiciones descritas, transcurre de manera suave cuando se emplea como nucleófilo tanto el *N*-metilindol **19c** (entradas 1–9) como el *NH*-indol **19a** (entradas 10–18), e indoles sustituidos en posición 5 por grupos electrón atractores (entradas 15–18). En la mayoría de los casos la reacción dio lugar a los correspondientes benzocarbazoles **41** con rendimientos elevados. Además, los compuestos se aíslan en ocasiones por simple filtración lo que supone una gran ventaja experimental.

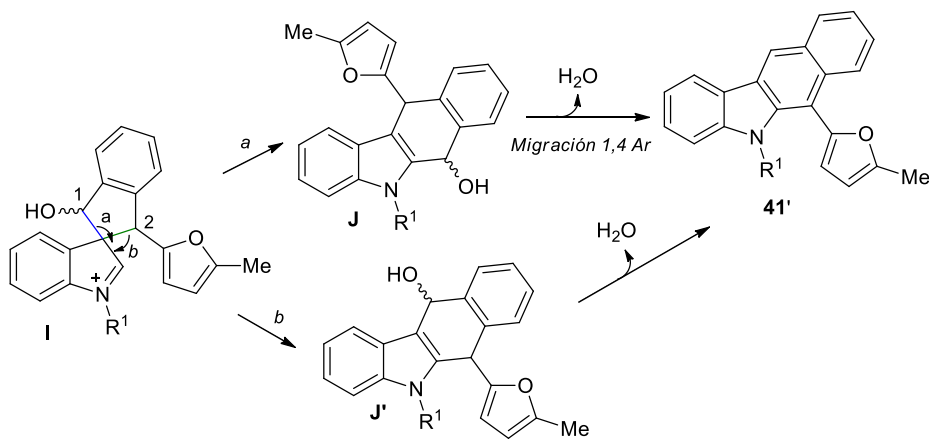
Tabla 3.4 Síntesis de benzo[b]carbazoles 41ca-he

								
Entr.	Indol	R ¹	R ²	32	Ar	t (h)	41	Rto (%) ^a
1	19c	Me	H	32a	Ph	16	41ca	78
2	19c	Me	H	32b	4-ClC ₆ H ₄	24	41cb	89
3	19c	Me	H	32c	4-BrC ₆ H ₄	16	41cc	65
4	19c	Me	H	32d	4-MeOC ₆ H ₄	16	41cd	85
5	19c	Me	H	32e	2,3,4-(MeO) ₃ C ₆ H ₂	0,5	41ce	90
6	19c	Me	H	32f	2-Naftil	3,5	41cf	58
7	19c	Me	H	32g	2-Th	2	41cg	73
8	19c	Me	H	32h	3-Me-2-Th	1,5	41ch	71
9	19c	Me	H	32i	5-Me-2-Fur	2	41ci	51 ^b
10	19a	H	H	32a	Ph	5	41aa	65
11	19a	H	H	32f	2-Naftil	4	41af	50
12	19a	H	H	32d	4-MeOC ₆ H ₄	16	41ad	92
13	19a	H	H	32e	2,3,4-(MeO) ₃ C ₆ H ₂	0,5	41ae	98
14	19a	H	H	32i	5-Me-2-Fur	3,5	41ai	68 ^b
15	19e	H	Br	32d	4-MeOC ₆ H ₄	4	41ed	48
16	19f	H	NO ₂	32e	2,3,4-(MeO) ₃ C ₆ H ₂	1	41fe	85
17	19g	H	Cl	32e	2,3,4-(MeO) ₃ C ₆ H ₂	1	41ge	94
18	19h	H	CO ₂ Me	32e	2,3,4-(MeO) ₃ C ₆ H ₂	1	41he	80



^aRendimiento de producto aislado referido al alcohol de partida 32. ^bSe aislaron trazas del regioisómero 6-arilbenzo[b]carbazol 41'. 2-Th = 2- tienilo. 5-Me-2-Fur = 5- metil-2- furilo.

En la práctica totalidad de los ejemplos estudiados la reacción es completamente regioselectiva hacia la formación del 11-arilbenzo[*b*]carbazol tanto cuando el resto arílico no presenta sustituyentes (entradas 1, 6 y 10–11), como cuando está sustituido por grupos electrón atractores (entradas 2 y 3), electrón dadores (entradas 4–5, 12–13 y 15–18), o heteroarómicos (entradas 7 y 8). Sin embargo, cuando el alcohol de partida presenta un sustituyente 5-metil-2-furilo en posición α al grupo hidroxilo (entradas 9 y 14) se observó la formación competitiva del carbazol regioisómero **41'** en el que el arilo se encuentra en posición 6. Aun así, en este caso fue posible aislar el correspondiente 11-arilbenzo[*b*]carbazol mayoritario **41** con buen rendimiento. La formación del benzocarbazol **41'**, que posee el resto arílico en posición 6, fue muy reveladora ya que nos hizo pensar en la posibilidad de que en el proceso pudieran estar operando otros mecanismos. La formación de **41'ci** y **41'ai** podría justificarse según el mecanismo de reacción que se recoge en el Esquema 3.17., a partir del intermedio espiránico **I**. Si éste evoluciona a través del camino de reacción *a* se obtendría el alcohol **J**, donde la eliminación de agua y una migración 1,4 del arilo conduciría a **41**. Alternativamente, a través del camino *b*, que implica una migración 1,2 del resto bencílico, una posterior eliminación de agua conduciría también a **41'** (Esquema 3.16).



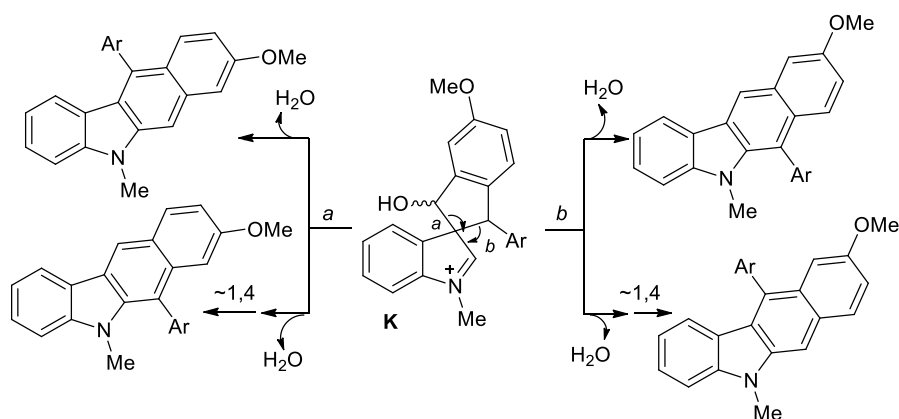
Esquema 3.17

Racionalizar la influencia de la naturaleza del grupo arilo sobre la selectividad resulta difícil en este punto. Sin embargo, parece razonable pensar que a medida que aumenta la capacidad para estabilizar una carga positiva sobre el carbono 2 del intermedio espiránico **I** la formación del 6-aril carbazol **41'** se ve favorecida a través de la *via b*.

Además, la densidad electrónica sobre C-2 (posición bencflica) tiene un efecto directo en los tiempos de reacción. Así, cuando el anillo aromático no posee sustitución o se encuentra sustituido por grupos electrón atractores e incluso por un grupo metoxilo en posición 4 del anillo, la reacción tarda casi 24 horas en completarse. Por el contrario, a medida que aumenta la densidad electrónica sobre el anillo aromático se observa una disminución de los tiempos de reacción llegando a ser de 30 min en el caso de anillos aromáticos trimetoxi-sustituídos (entradas 5 y 13). Además, la influencia que ejercen los sustituyentes del alcohol de partida sobre el transcurso de la reacción se puso aún más de manifiesto cuando se ensayaron los alcoholes secundarios **32j-l** (Tabla 3.1) que no poseen sustituyentes arflicos. En estos casos, bajo las condiciones ensayadas hasta el momento, estos sustratos condujeron únicamente a productos de descomposición.

3.3.2.5 Reactividad de los acetales de 5-metoxibenzaldehído 2-hidroxialquil funcionalizados **33** con indoles

Intrigados por la formación de los productos **41'**, y con el objetivo de establecer las prioridades en la migración 1,2 sobre el intermedio espiránico **K** (Esquema 3.18), decidimos estudiar la reactividad de los hidroxiacetales **33** que presentan un grupo metoxilo en posición 5 del anillo aromático que soporta el acetal. De esta manera, la posición del metoxilo en el benzo[*b*]carbazol final ayudaría a revelar qué resto migra en el intermedio espiránico **K** (via *a* ó *b*).



Esquema 3.18

Por su parte, la posición del sustituyente arflico en C-6 ó C-11 del benzocarbazol final nos indicará si se ha producido o no una migración 1,4 del

mismo, propuesta como camino de reacción alternativo *b* en el Esquema 3.16 y como vía *a* en el Esquema 3.17.

Así, la reacción de los hidroxialquilacetales **33a-e** y *N*-metilindol **19c**, bajo las condiciones estándar de reacción, permitió aislar los 11-arilbenzo[*b*]carbazoles **44a-e** con buenos rendimientos (Tabla 3.5). Estos experimentos revelaron que la reacción de los sustratos **33a-c**, en los que el resto aromático de la posición α del alcohol de partida no posee sustituyentes o estos son electrón atractores o dadores moderados, condujo a la formación de los 11-arilcarbazoles **44** de manera prácticamente selectiva, observándose únicamente la formación de otros regioisómeros a nivel de trazas (entradas 1–3). Sin embargo, la reacción de los hidroxiacetales **33d,e** que poseen grupos arilos con mayor densidad electrónica dio lugar a un incremento de la formación del carbazol regioisómero **45**, llegando incluso a ser mayoritario cuando el resto aromático es trimetoxifenilo. Este benzocarbazol presenta el resto metoxilo en una posición diferente respecto al compuesto de partida **33d**.

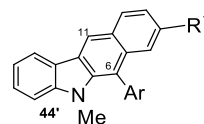
Tabla 3.5 Estudio de la reactividad de los dietilacetales de 2-(hidroxialquil)-5-metoxibenzaldehído **33**

Entrada	Alcohol	Ar	44:45 ^a	Producto	Rto (%) ^b
1	33a	Ph	—	44a	60 ^c
2	33b	4-ClC ₆ H ₄	—	44b	68 ^c
3	33c	4-MeOC ₆ H ₄	—	44c	73 ^d
4	33d	2,3,4-(MeO) ₃ C ₆ H ₂	1:1,7	45d	82 ^e
5	33e	2-Th	2:1	44e	75 ^f

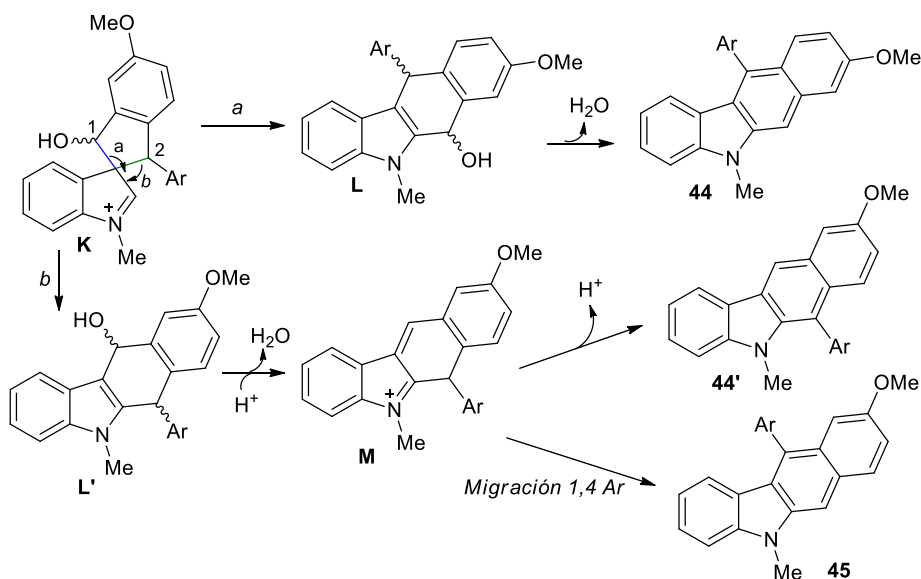
^aRelación calculada mediante análisis de ¹H-RMN del crudo de reacción.

^bRendimiento aislado referido al producto de partida **33**. ^cSe observó la formación de ~5% de los regioisómeros **44'a** y **44'b**. ^dSe observaron trazas **45c** y **45'e**.

^eRendimiento global de la mezcla. El regioisómero mayoritario fue aislado y caracterizado. ^fSe aislaron **44e** y **45e** en un 56% y 19%, respectivamente.



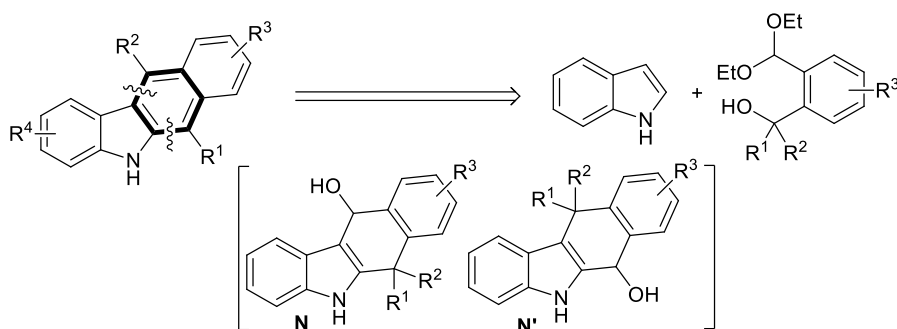
Un mecanismo simplificado que da explicación a los productos formados es el que se representa en el Esquema 3.19. A partir del intermedio espiránico **K** la formación del regioisómero mayoritario en casi todos los casos, **44**, tendría lugar a través del camino de reacción *a*, el cual implicaría la migración del grupo hidroxialquilo para dar lugar a los alcoholes intermedios **L**. A partir de ellos la eliminación de una molécula de agua conduciría a la formación de **44**. Como ya se adelantó anteriormente, el intermedio espiránico **K** también podría evolucionar mediante el camino *b*, en el que el resto que migra fuera el bencílico dando lugar al alcohol **L'**, en el que la eliminación de una molécula de agua y la pérdida de un protón conduciría a los productos **44'**, los cuales han sido observado únicamente a nivel de trazas. A medida que aumenta la densidad electrónica del anillo aromático la migración del resto bencílico (camino *b*) se ve favorecida llegando incluso a invertirse la selectividad del proceso con un resto trimetoxifenilo (entrada 4). Esta misma riqueza electrónica del anillo aromático también puede ser la responsable de que a partir del intermedio **L'**, y tras formación del intermedio indoleniminio **M** por protonación y pérdida de H₂O, se produzca una migración 1,4 del resto arilo que daría lugar a los benzocarbazoles **45**. Cabe mencionar que cuando los sustratos de partida no poseen el grupo metoxilo adicional en el acetal de partida, los regioisómeros **44** y **45** son indistinguibles, por lo que para la formación de los productos **41** podrían estar operando ambos caminos de reacción cuando se emplean alcoholes que poseen sustituyentes aromáticos muy ricos en posición α .



Esquema 3.19

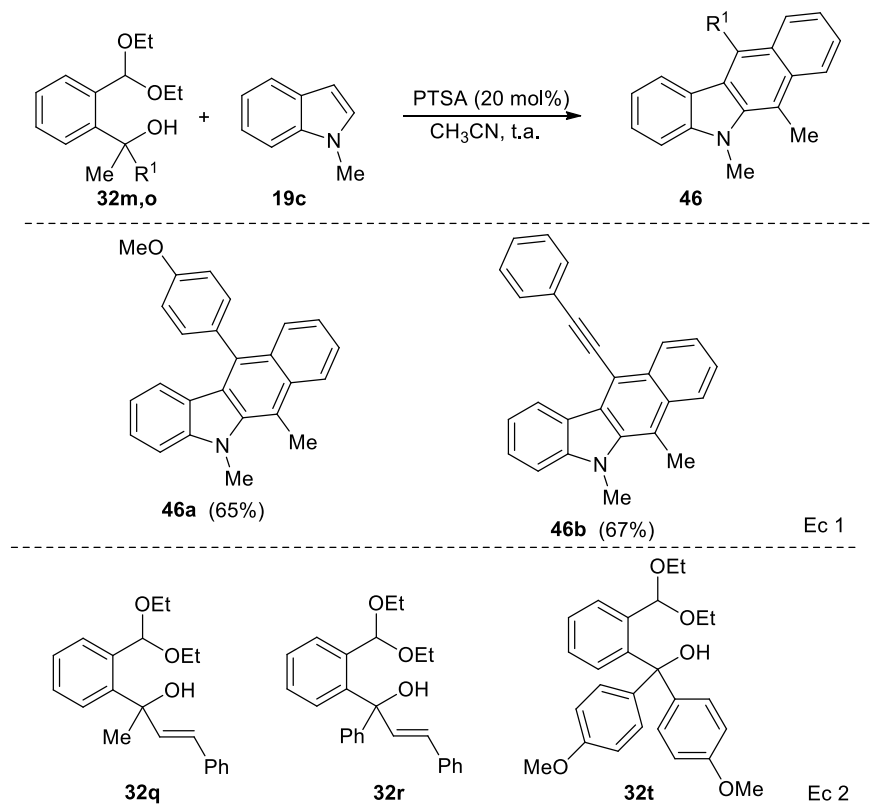
3.3.2.6 Reacciones de los dietilacetales de *o*-(hidroxialquil)benzaldehído con grupos hidroxilo terciarios 32m-t

A continuación, y teniendo en mente que en el proceso de obtención de los 11-arilbenzo[*b*]carbazoles descritos anteriormente pueden estar implicadas migraciones 1,4 de uno de los sustituyentes (ver Esquema 3.18), nos planteamos la posibilidad de sintetizar benzocarbazoles 6,11-disustituídos partiendo de hidroxiacetales terciarios, ya que los correspondientes intermedios **N** o **N'** podrían también evolucionar por una migración 1,4 (Esquema 3.20).



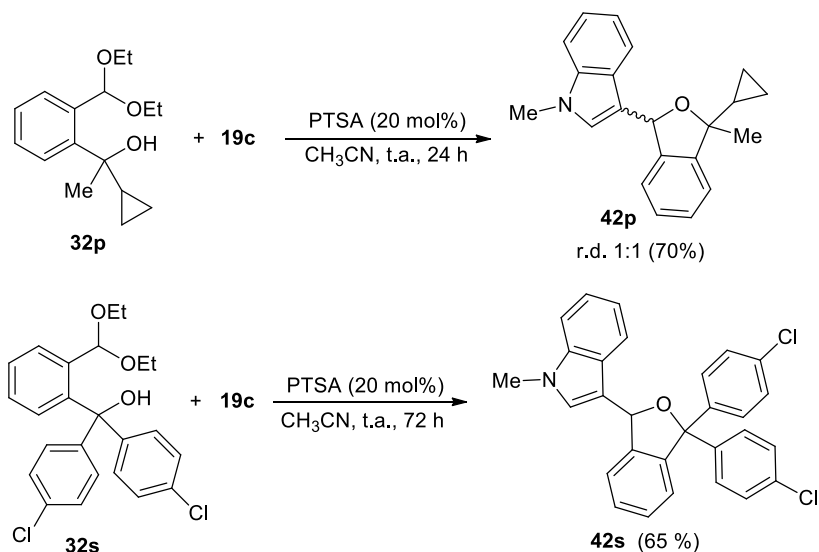
Esquema 3.20

Para ello ensayamos una serie de alcoholes terciarios de partida **32m,o**. Y así su reacción con *N*-metilindol **19c**, bajo las mismas condiciones empleadas hasta el momento, permitió aislar los benzo[*b*]carbazoles 6,11-disustituídos **46a,b** con buenos rendimientos (Esquema 3.21, Ec 1). A diferencia de lo descrito anteriormente para sus homólogos secundarios, la reactividad de estos alcoholes terciarios no está limitada a aquellos que presentan un sustituyente arílico en la posición bencílica del alcohol de partida, sino que también pueden tener un sustituyente alquililo en lugar del arilo, como así se demostró con la formación de **46b** en el que está presente un resto alquililo en posición 11 del benzocarbazol, hecho muy interesante de cara a posteriores transformaciones. Asimismo, la reacción también funciona eficientemente con el hidroxiacetal **32m** que presentan un resto metilo y otro 4-metoxifenilo, generando el correspondiente benzocarbazol **46a**. Sin embargo, en este punto el alcance de la reacción parece más limitado ya que el tratamiento de otros hidroxiacetales **32q,r,t** que presentan diferentes sustituyentes, con *N*-metilindol **19c** condujo únicamente a productos de descomposición (Esquema 3.21, Ec 2).



Esquema 3.21

Por otra parte, los impedimentos estéricos que ejercen los sustituyentes del alcohol terciario también parecen jugar un papel determinante en el proceso. Así, la reacción de los alcoholes **32p** y **32s** con *N*-metilindol **19c** dio lugar a los correspondientes derivados de isobenzofurano **42p** y **42s** que fueron aislados con buenos rendimientos (Esquema 3.22). En estos casos no fue posible dirigir la reacción hacia la obtención de los correspondientes benzo[*b*]carbazoles ni mediante un aumento de la temperatura, ni incrementando los tiempos de reacción.

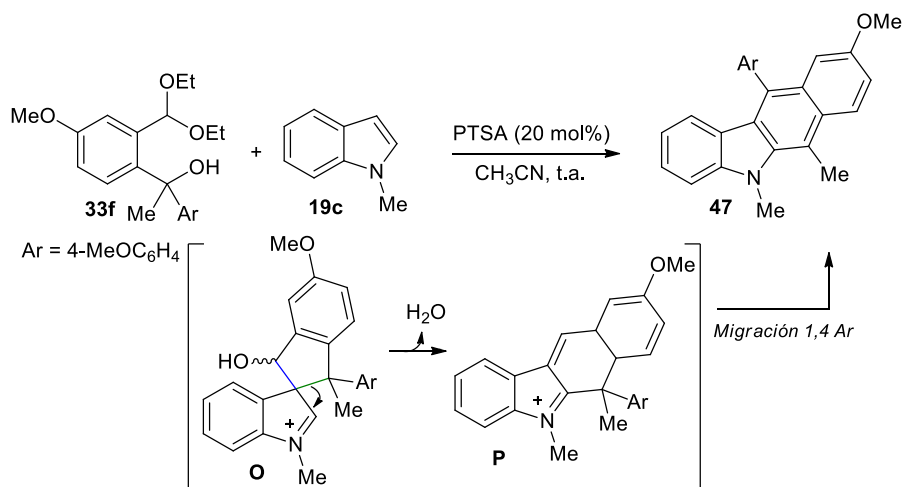


Esquema 3.22

Si comparamos todos estos resultados, y considerando lo explicado anteriormente para los sustratos secundarios, podemos llegar a la conclusión que, aunque es difícil racionalizar todos los factores que podrían estar interviniendo en la formación de los benzo[*b*]carbazoles **41**, **45**, y **46**, parece que el ataque intramolecular del indol en los isobenzofuranos **42** para generar los correspondientes intermedios espiránicos (ver Esquemas 3.16 y 3.19) podría estar gobernado por factores tanto electrónicos como estéricos.

Por otra parte, en cuanto a la selectividad de la migración 1,2 sobre el intermedio espiránico, para estos alcoholes terciarios se produjo una inversión con respecto a lo que sucedía para los hidroxiacetales secundarios como se demuestra con el alcohol terciario **33f** que posee un sustituyente metoxilo en la posición 5 del anillo aromático del acetal. Su reacción con *N*-metilindol **19c**, bajo catálisis con PTSA, condujo al benzocarbazol **47**, en el que el sustituyente metoxilo se encuentra en posición 9, de manera totalmente regioselectiva (Esquema 3.23). Si comparamos este resultado con lo descrito anteriormente para el alcohol secundario **33c** (Tabla 3.5, entrada 3), se observa que a medida que aumenta la densidad electrónica en la posición bencílica del alcohol de partida (terciario *vs* secundario) se produce un incremento de la capacidad migratoria de dicha posición, lo que trae como consecuencia una inversión de la selectividad de la migración [intermedio **O** (Esquema 3.23) *vs* intermedio **K** (Esquema 3.19)]. Esta migración selectiva conduce, tras protonación y pérdida de agua, al intermedio indoleniminio **P**, a partir del cual una migración 1,4 del sustituyente

arílico seguida de la pérdida de un protón, conduciría al benzo[b]carbazol 6,9,11-trisustituído **47**. Su estructura de fue confirmada mediante experimentos de RMN bidimensionales y por Rayos-X.¹⁴⁰



Esquema 3.23

Asimismo, hay que destacar que en la formación del benzo[b]carbazol **46b** que posee un alquino en posición 11 del anillo aromático central ha tenido lugar una migración 1,4 involucrando un resto alquinilo. Cabe mencionar que los alquinos poseen baja capacidad migratoria en migraciones 1,2 relacionadas tales como la transposición pinacolínica, semipinacolínica, o el reagrupamiento dienona-fenol. A pesar de ello en la bibliografía existe algún ejemplo aislado de migración 1,2 de grupos alquinilo, proceso que representa formalmente una sustitución electrofílica intramolecular sobre un C_{sp}.¹⁴¹ Sin embargo, hasta el momento no se había descrito ningún ejemplo en el que se produjera una migración 1,4 de un resto alquinilo.

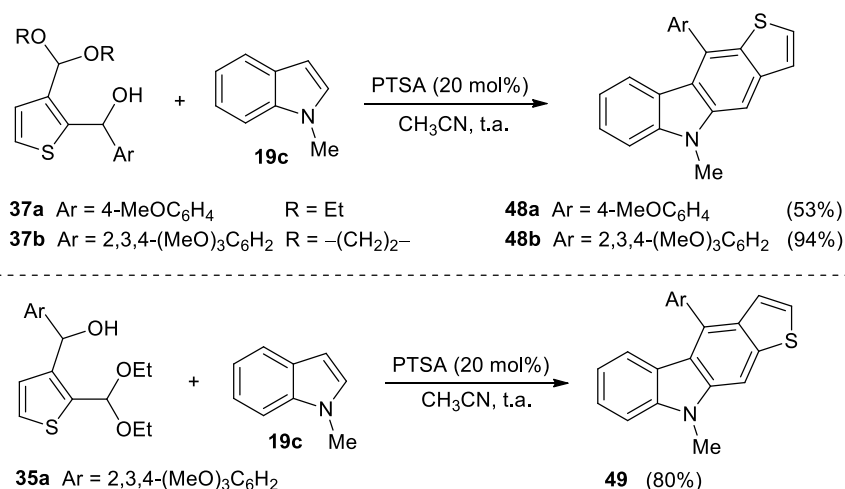
3.3.2.7 Síntesis de heteroaril[b]carbazoles

Por último, decidimos evaluar el alcance sintético de esta metodología con objeto de acceder a heteroarilcarbazoles. Así, haciendo reaccionar los

¹⁴⁰ Los parámetros estructurales de **47** están depositados en “The Cambridge Crystallographic Data Center” bajo el código CCDC 959146.

¹⁴¹ (a) G. E. Salnikov, A. M. Genaev, V. A. Bushmelev, V. G. Shubin, *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 1458–1501. (b) T. Wao, L. Huang, S. Shi, M. Rudolph, A.M. Hashmi. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 14868–14871.

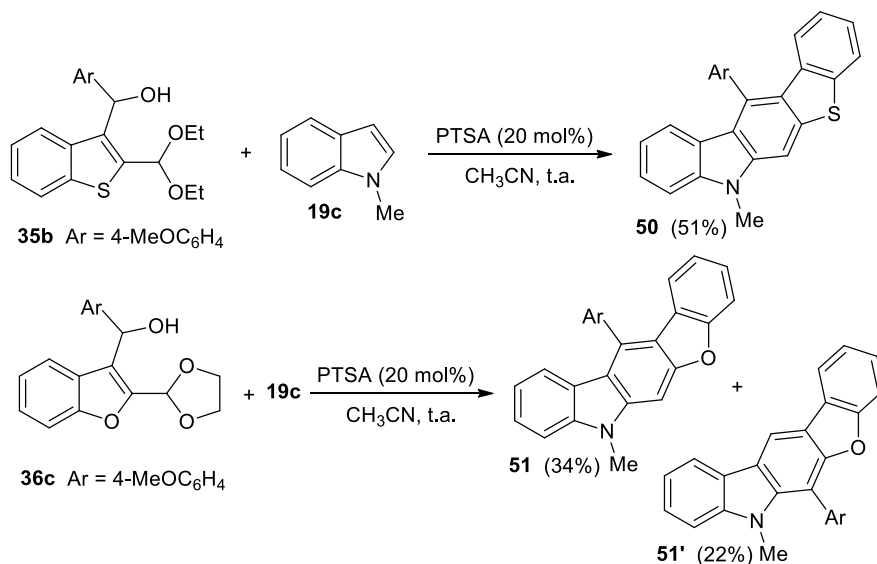
hidroxiacetales heterocíclicos **36** y *N*-metilindol **19c**, bajo las mismas condiciones de reacción, fue posible obtener los 10-aryl-5*H*-tieno[3,2-*b*]carbazoles **48a,b** de manera totalmente selectiva y con rendimientos de moderados a excelentes (Esquema 3.23). Además, partiendo del alcohol **35a**, regioisómero de los anteriores, se obtuvo también de manera exclusiva el tieno[2,3-*b*]carbazol **49** (Esquema 3.23).



Esquema 3.23

Esta estrategia también pudo ser extendida a la síntesis del benzo[4,5]tieno[2,3-*b*]carbazol **50** partiendo del *N*-metilindol **19c** y del hidroxicetal con esqueleto de benzo[*b*]tiofeno **35b** (Esquema 3.24). Por otra parte, el empleo de un hidroxicetal con estructura de benzo[*b*]furano **36c** dio lugar a una mezcla de los benzofuro[2,3-*b*]carbazoles **51** y **51'** (Esquema 3.24). Por el contrario, los hidroxiacetales **39** y **40** derivados de *N*-heterociclos, tales como piridina e indol, únicamente condujeron a productos de descomposición.

En todos los casos la formación de los productos mayoritarios de la reacción puede ser entendida de la misma manera que los productos **44**, implicando la migración selectiva del resto hidroxialquilo (camino *a*, Esquema 3.18). Además, la formación de estos productos es completamente selectiva a excepción de **51'** cuya formación podría explicarse a través del camino *b* del Esquema 3.18, probablemente favorecido en este caso por un aumento de la capacidad migratoria del resto bencílico, debido a la influencia del átomo de oxígeno del benzofurano.



Esquema 3.24

3.4 CONCLUSIONES

Se puede concluir que hemos puesto a punto una nueva metodología para la obtención de 11-arilbenzo[*b*]carbazoles y benzo[*b*]carbazoles 6,11-disustituídos, mediante una reacción catalizada por un ácido de Brønsted sencillo, a partir de sustratos fácilmente accesibles como son indoles 2,3-no sustituidos, comercialmente asequibles, y acetales de benzaldehído *o*-hidroxialquil funcionalizados. El proceso transcurre de manera suave a temperatura ambiente, generalmente con muy buenos rendimientos, y con la generación de agua y etanol como únicos subproductos de la reacción.

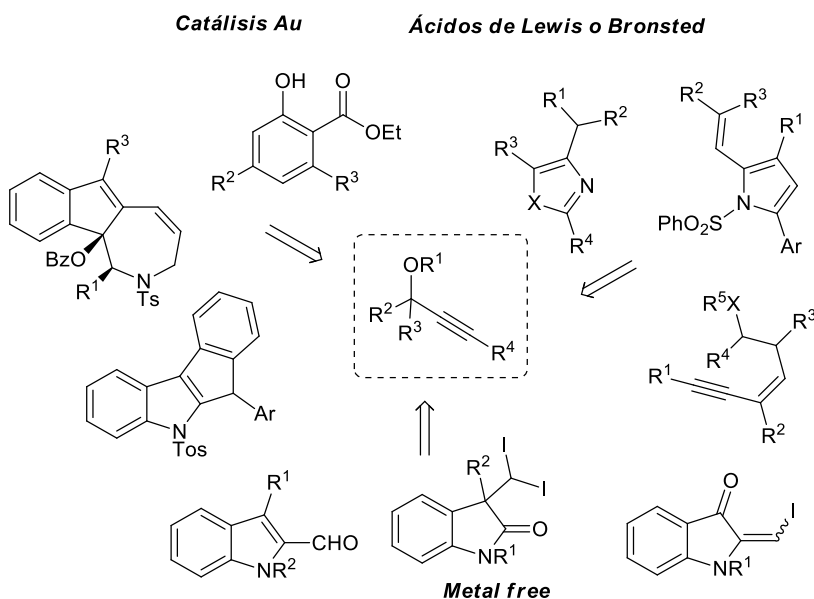
La transformación implica una reacción tándem iniciada por la reacción del indol con los acetales de partida para generar isobenzofuranos. A continuación, el ataque intramolecular del indol genera un intermedio espiránico de tipo indoleniminio que puede evolucionar mediante una cascada de reacciones que se inician con una migración 1,2. La evolución observada para estos intermedios espiránicos depende de la naturaleza electrónica de los hidroxiacetales de partida, observándose una selectividad en la migración opuesta para los alcoholes secundarios frente a los terciarios.

CAPÍTULO 4 Reacciones de alquinoles α -indolilmetil funcionalizados catalizadas por complejos de Au(III)

INTRODUCCIÓN

La síntesis de moléculas complejas de manera selectiva y eficiente, es uno de los grandes retos de la Síntesis Orgánica moderna. En los últimos años se han desarrollado una gran variedad de reacciones tándem, las cuales permiten numerosas transformaciones en un único paso de reacción dando lugar a moléculas de relativa complejidad a partir de precursores simples.

En este contexto, los alcoholes propargílicos y sus derivados se han convertido en reactivos de partida muy atractivos por su variada y rica reactividad en presencia de catalizadores metálicos, de ácidos de Brønsted, Lewis, o de reactivos halogenantes (Esquema 4.1).¹⁴²

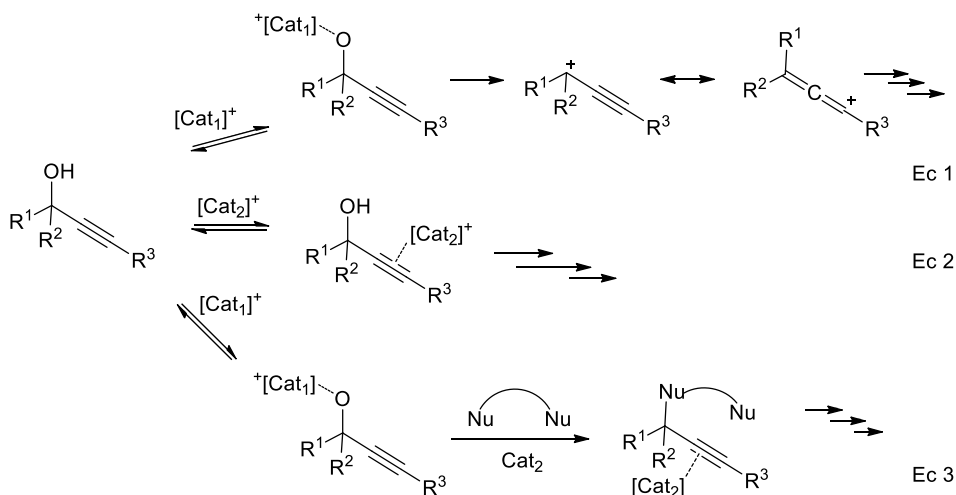


Esquema 4.1

Así, empleando alquinoles como sustratos de partida en presencia de catalizadores oxófilos se produce la activación del grupo hidroxilo permitiendo

¹⁴² (a) E. B. Bauer, *Synthesis* **2012**, 44, 1131–1151. (b) Y. Zhu, L. Sun, P. Lu, Y. Wang, *ACS Catal.* **2014**, 4, 1911–1925. (c) B. J. Ayers, P. W. H. Chan, *Synlett* **2015**, 26, 1305–1339. (d) E. Gayon, H. Gerard, E. Vrancken, J.-M. Campagne, *Synlett* **2015**, 26, 2336–2350. (e) R. K. Kumar, X. Bi, *Chem. Commun.* **2016**, 52, 853–868.

su posterior reacción con nucleófilos (Esquema 4.2, Ec 1). Por otra parte, catalizadores π -ácidos, como por ejemplo catalizadores de oro, pueden activar el triple enlace permitiendo otras transformaciones posteriores que involucran ataques nucleofílicos sobre el alquino (Esquema 4.2, Ec 2).¹⁴³ En ocasiones, estos dos procesos (activación de hidroxilo–activación de alquino) tienen lugar de manera consecutiva, dando lugar a estructuras más complejas en el mismo paso de reacción (Esquema 4.2, Ec 3).¹⁴⁴



Esquema 4.2

Este Capítulo de la Tesis se ha centrado en el estudio de la reactividad de alquinoles propargílicos funcionalizados en posición α con grupos indol-3-ilalquilo, y se encuentra dividido en tres partes. En primer lugar, se ha llevado a cabo el estudio de alquinoles α -bisindolilmetil sustituidos en presencia de catalizadores de Au(III). En segundo lugar, se ha estudiado la ciclación electrofílica de estos mismos sustratos con cationes yodonio. Por último, también ha sido evaluada la reactividad de alquinoles α -indolilmetil- α -tiometil sustituidos frente a catalizadores de Au(III).

¹⁴³ Ver, por ejemplo: S. Cacchi, G. Fabrizi, A. Goggiani, A. Iazzetti, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 3511–3513.

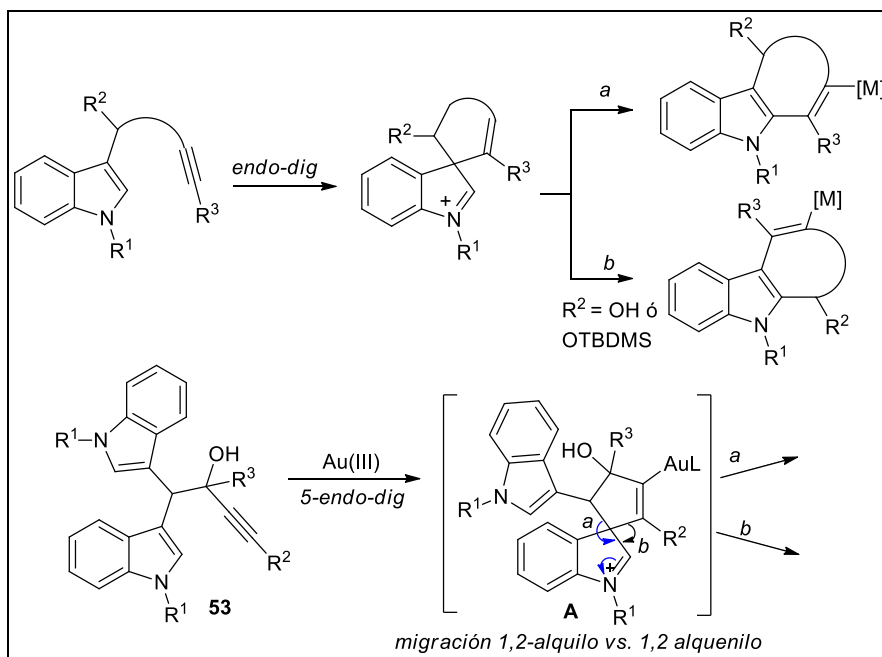
¹⁴⁴ (a) M. Egi, Y. Yamaguchi, N. Fujiwara, S. Akai, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1867–1869. (b) L. Ye, L. Zhang, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3646–3649.

4.1 ESTUDIO DE LA REACTIVIDAD DE ALQUINOLES α -BISINDOLILMETIL SUSTITUÍDOS EN PRESENCIA DE CATALIZADORES DE Au(III)

En el apartado de Antecedentes Generales ya se describió con detalle el papel que juegan los catalizadores de oro en la activación de triples enlaces C–C como paso clave para la síntesis de carbazoles a partir de indoles alquilil funcionalizados (ver págs 24–28 Antecedentes generales).

4.1.1 Objetivo

Teniendo en cuenta las posibilidades sintéticas que ofrece el empleo de alcoholes propargílicos como sustratos de partida, nos propusimos como objetivo estudiar la reactividad de los alquinoles propargílicos **53** que presentan un sustituyente 3,3'-bisindolilmetilo en posición α , frente a catalizadores π -ácidos. En principio sería esperable que estos sustratos reaccionaran a través de una ciclación *5-endo-dig* para dar lugar a un intermedio espiránico tal como **A** (Esquema 4.3).



Esquema 4.3

En el apartado de Antecedentes Generales de esta Memoria ya se discutió la evolución de este tipo de intermedios espiránicos donde lo habitual es que un resto alqueno experimente la migración 1,2 con preferencia a un resto alquilo, proceso que sólo ha sido descrito en el caso de sustituyentes hidroxialquilo (ver págs 27–28 Antecedentes Generales). En este contexto, nos pareció interesante estudiar cuál de las dos posibles migraciones estaría más favorecida sobre el intermedio **A**, ya que se trata de la competencia entre un resto alqueno, a priori más favorable, frente a un resto alquilo que, en este caso, estaría activado por la presencia de un sustituyente indol-3-ilo (Esquema 4.3).

4.1.2 Discusión de Resultados

4.1.2.1 Síntesis de los alcoholes propargílicos α -bisindol-3-il-metil sustituidos **53**

En primer lugar, se describirá la síntesis de los alcoholes propargílicos **53**, tanto internos como terminales. La obtención de los alquinoles internos **53a-j** se llevó a cabo por reacción de las bisindoliletanonas **52**, cuya síntesis ha sido puesta a punto por nuestro grupo tal y como se comentó en el Capítulo 2,¹¹² con acetiluros de litio, los cuales fueron generados por desprotonación de los correspondientes alquinos terminales con *n*-BuLi en THF a baja temperatura (Tabla 4.1).

De esta manera se sintetizaron diferentes alquinoles propargílicos α -bisindolilmetil sustituidos con muy buenos rendimientos (Tabla 4.1). Estos alquinoles pueden presentar en la posición propargílica tanto un resto aromático (entrada 1–9), como un sustituyente alquílico (entrada 10). En cuanto a la posición terminal del triple enlace, ésta puede estar ocupada por sustituyentes (ciclo)alquílicos (entradas 1–3), alqueno (entradas 7 y 9), arílicos (4–5, 8 y 10), ó heteroarílicos (entrada 6). Por su parte, la otra posición α al alcohol propargílico está ocupada por un sustituyente bisindolilmetilo que puede presentar como restos indólicos un *N*-metilindol (entradas 1–7) o un *N-H* indol (entradas 8–10).

Tabla 4.1 Síntesis de los alquinoles 53a-j

Entrada	Alquinoles	R ¹	R ²	R ³	Rto (%) ^a
1	53a	Me	Ph	<i>n</i> -Bu	75
2	53b	Me	Ph	<i>c</i> -C ₃ H ₅	50
3	53c	Me	Ph	Ph(CH ₂) ₂	70
4	53d	Me	Ph	Ph	90
5	53e	Me	Ph	4-MeOC ₆ H ₄	60
6	53f	Me	Ph	3-Th	70
7	53g	Me	Ph	<i>c</i> -C ₆ H ₉	80
8 ^b	53h	H	Ph	Ph	90
9 ^b	53i	H	Ph	<i>c</i> -C ₆ H ₉	85
10 ^c	53j	H	Me	Ph	65

^aRendimiento del producto aislado referido a la cetona de partida **52**. ^bReacción llevada a cabo empleando 4 equivalentes de acetiluro de litio. ^cReacción llevada a cabo empleando 5 equivalentes de acetiluro de litio. *c*-C₆H₉ = ciclohexen-1-ilo. 3-Th = 3-tienilo.

Por otra parte, los alquinoles terminales **53k-m** se prepararon con buenos rendimientos por reacción de un exceso de bromuro de etinilmagnesio con las correspondientes bisindoliletanonas **52** (Tabla 4.2).

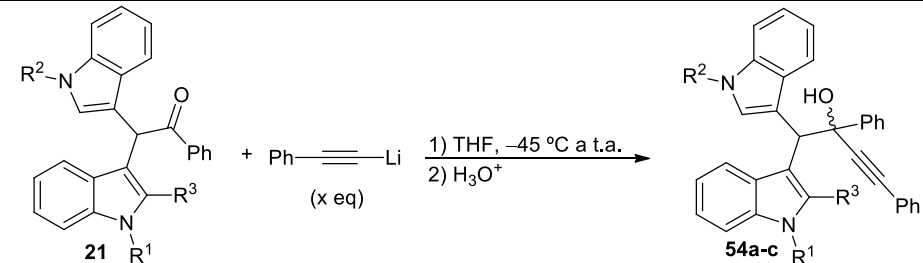
Tabla 4.2 Síntesis de los alquinoles terminales 53k-m

Entrada	Alquinoles	x	R ¹	R ²	Rto (%) ^a
1	53k	2	Me	Ph	60
2	53l	4	H	Ph	80
3	53m	5	H	Me	60

^aRendimiento del producto aislado referido a la cetona de partida **52**.

Además, empleando la misma metodología descrita en la Tabla 4.1 se sintetizaron una serie de alquinoles internos **54a-c**, que poseen dos restos indólicos diferentes en el sustituyente bisindolilmetilo de la posición α , los cuales se obtuvieron con rendimientos moderados, empleando fenilacetiluro de litio en todos los casos. Estos alquinoles fueron obtenidos como mezclas ~1:1 de diastereoisómeros en todos los casos (Tabla 4.3).

Tabla 4.3 Síntesis de los alquinoles 54a-c



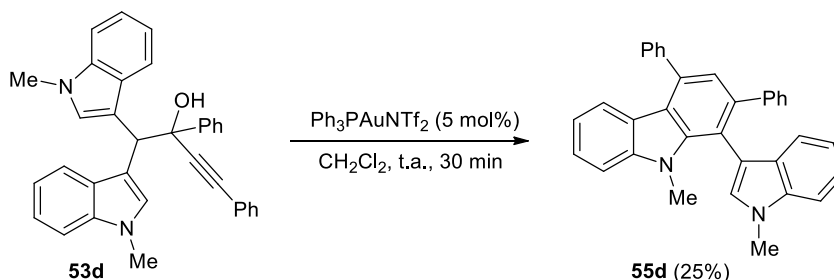
Entrada	Alquinoles	x	R ¹	R ²	R ³	Rto (%) ^a
1	54a	3	Me	H	H	70
2	54b	4	H	H	Me	45
3	54c	2	Me	Me	Me	60

^aRendimiento del producto aislado referido a la cetona de partida **21**.

4.1.2.2 Reacciones de los alquinoles propargílicos α -bisindolilmetil sustituidos **53** frente a complejos de Au(III)

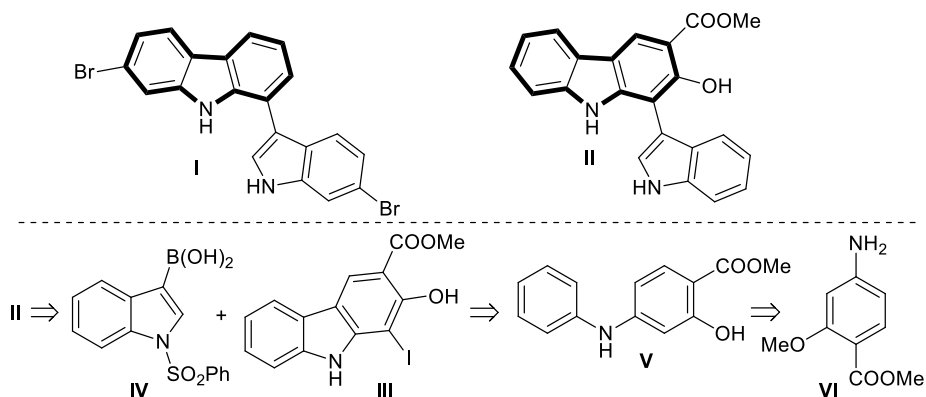
4.1.2.2.1 Pruebas preliminares y optimización

Para abordar el objetivo propuesto en esta parte de la Tesis, dedicado al estudio de la reactividad de los alquinoles **53** en presencia de catalizadores π -ácidos, en primer lugar, se evaluó la reacción del alquinoles **53d** en presencia de cantidades catalíticas de Ph₃AuNTf₂, CH₂Cl₂ como disolvente y temperatura ambiente (Esquema 4.4). Bajo estas condiciones de reacción se pudo aislar un nuevo producto **55d**, con esqueleto de carbazol y un 25% de rendimiento. Su estructura fue confirmada mediante experimentos de RMN bidimensionales a partir de los cuales se pudo determinar que el sustituyente indol-3-ilo se encontraba sobre la posición 1 del carbazol. Un análisis inicial de la estructura del producto obtenido parece indicar que en la reacción hay implicada una migración de un resto indólico.



Esquema 4.4

Es importante destacar que la estructura de 1-indolilcarbazol se encuentra presente en productos naturales. En concreto, el alcaloide **I** ha sido aislado a partir de organismos marinos, presentando una moderada citotoxicidad frente a células tumorales humanas HL-60 y Hela (Esquema 4.5).¹⁴⁵ Por otra parte el Pitiriazol **II** ha sido sintetizado por Knölker y col. en un proceso de seis pasos de reacción y con un rendimiento global 35%.¹⁴⁶ Las etapas clave de su síntesis son tres acoplamientos catalizados por complejos de Pd. La construcción del esqueleto de 1-indolilcarbazol se llevó a cabo mediante un acoplamiento de Suzuki entre la 1-yodomukonidina **III** y el ácido borónico **IV**. A su vez, **III** se preparó por ciclación de la diarilamina **V**, a través de una doble activación C–H en presencia de Pd(II), seguido de la halogenación del carbazol en posición 1. Por su parte, la amina **V** fue sintetizada por un acoplamiento de Buchwald-Hartwing a partir de yodobenceno y la anilina **VI**, ambos comercialmente asequibles (Esquema 4.5).

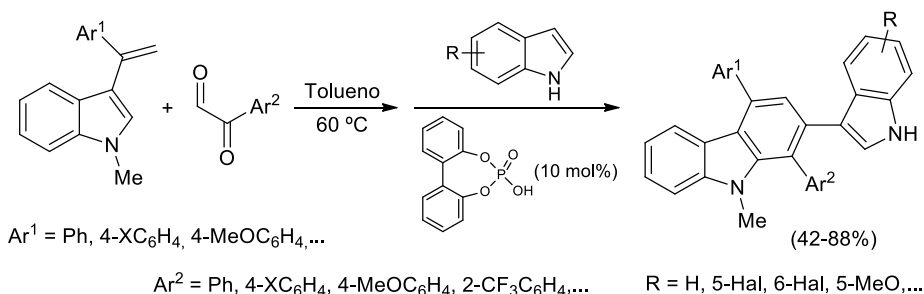


Esquema 4.5

¹⁴⁵ E.-G. Lyakhova, S.-A. Kolesnikova, A.-I. Kalinovsky, S.-S. Afyatullov, A.-S. Dyshlovoy, V.-B. Krasokhin, C.-V. Minh, V.-A. Stonik, *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 6119–6122.

¹⁴⁶ R. Forke, A. Jäger, H.-J. Knölker, *Org. Biomol. Chem* **2008**, 6, 2481–2483.

Muy recientemente se ha descrito la síntesis de 2-indol-3-ilcarbazoles por reacción entre 3-vinilindoles y arilgloxales catalizada por un ácido de Brønsted. El proceso implica una reacción tándem iniciada por una adición nucleofílica intermolecular del vinilindol sobre el glicoxal, en ausencia de ácido, seguido de la S_N sobre la α -aciloina intermedia por un indol externo y una ciclación final intramolecular, ambos procesos catalizados por el ácido fosfórico (Esquema 4.6).¹⁴⁷



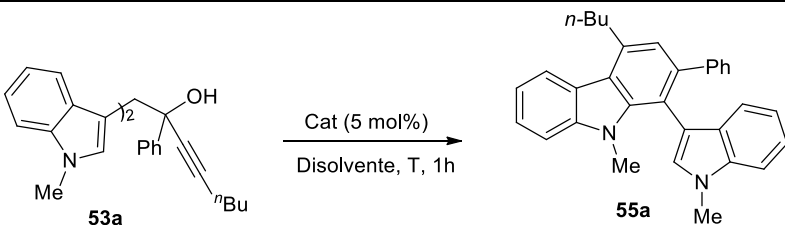
Esquema 4.6

Animados por el resultado preliminar del Esquema 4.4, y siendo conscientes de la necesidad de diseñar nuevas estrategias que accedan a 1-indolilcarbazoles de manera más directa, decidimos estudiar la influencia del catalizador y las condiciones de reacción sobre el proceso, con el fin de mejorar su rendimiento.

Para ello, se eligió como sustrato modelo el alquinol **53a**, que posee un sustituyente fenilo sobre la posición propargílica y un resto butilo sobre la terminal, y se estudió su reactividad frente a una serie de catalizadores π -ácidos (Tabla 4.4). De nuevo, cuando se llevó a cabo la reacción en presencia de cantidades catalíticas de Ph₃PAuNTf₂ se observó la formación del carbazol **55a**, aunque con bajo rendimiento. Mientras que en presencia de PtCl₄ y AgSbF₆ no hubo ninguna reacción (entradas 2 y 3), el empleo de Cu(OTf)₂ únicamente provocó la descomposición de la mezcla de reacción (entrada 4). Sin embargo, en presencia de PtCl₂ como catalizador y a reflujo de tolueno, se formó el mismo producto **55a** aunque todavía con un rendimiento moderado (entrada 5). Finalmente, el empleo de catalizadores de oro (III) condujo a la formación del 1-indolilcarbazol **55a** con buenos rendimientos (entradas 6–8), encontrándose el empleo de NaAuCl₄ en CH₂Cl₂ como condiciones óptimas, ya que permiten aislar el carbazol final **55a** con un excelente rendimiento (entrada 8).

¹⁴⁷ Y.-W. Huang, X.-Y. Li, L.-N. Fu, Q.-X. Guo, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 6200–6203.

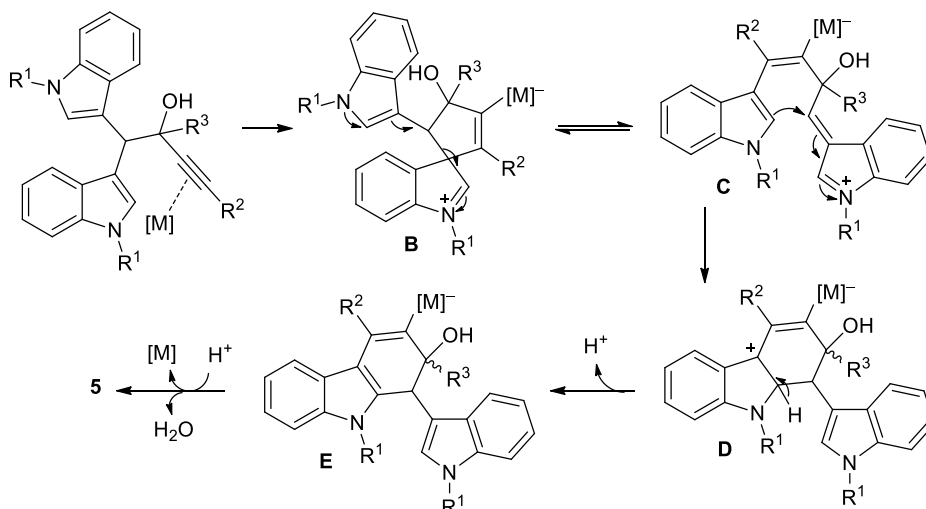
Tabla 4.4 Optimización de las condiciones de reacción para la obtención del 1-indolilcarbazol 55a

				
Entrada	Catalizador	Disolvente	T (°C)	Rto (%) ^a
1	Ph ₃ PAuNTf ₂	DCM	ta	32
2	AgSbF ₆	DCM	ta	— ^b
3	PtCl ₄	Tolueno	110	— ^b
4	Cu(OTf) ₂	MeCN	80	— ^c
5	PtCl ₂	Tolueno	110	60
6	AuCl ₃	DCM	ta	71
7	HAuCl ₄ ·3H ₂ O	DCM	ta	81
8	NaAuCl ₄	DCM	ta	93

^aRendimientos determinados por ¹H-RMN empleando CH₂Br₂ como patrón interno. ^bProducto de partida.^cProductos de descomposición.

4.1.2.2.2 Propuesta mecanística

El mecanismo de reacción que se propone para esta transformación es el que se recoge en el Esquema 4.7. En primer lugar, se produciría la coordinación del catalizador de oro al triple enlace promoviendo el ataque intramolecular de uno de los indoles al alquino activado para dar lugar al intermedio espiránico **B**. A continuación, la apertura de este intermedio espiránico conduciría al indoleniminio **C**. Ambos intermedios **B** y **C** podrían encontrarse en equilibrio ya que un ataque del resto indólico por su C-3 sobre el catión indoleniminio en el intermedio **C** recupera **B**. Sin embargo, si el ataque nucleofílico se produce por el C-2 del indol se generaría un nuevo intermedio catiónico **D**. La eliminación de un protón conduciría al dihidrocarbazol intermedio **E**, el cual por protodesmetalación y eliminación de agua daría lugar al carbazol final **55** (Esquema 4.7).

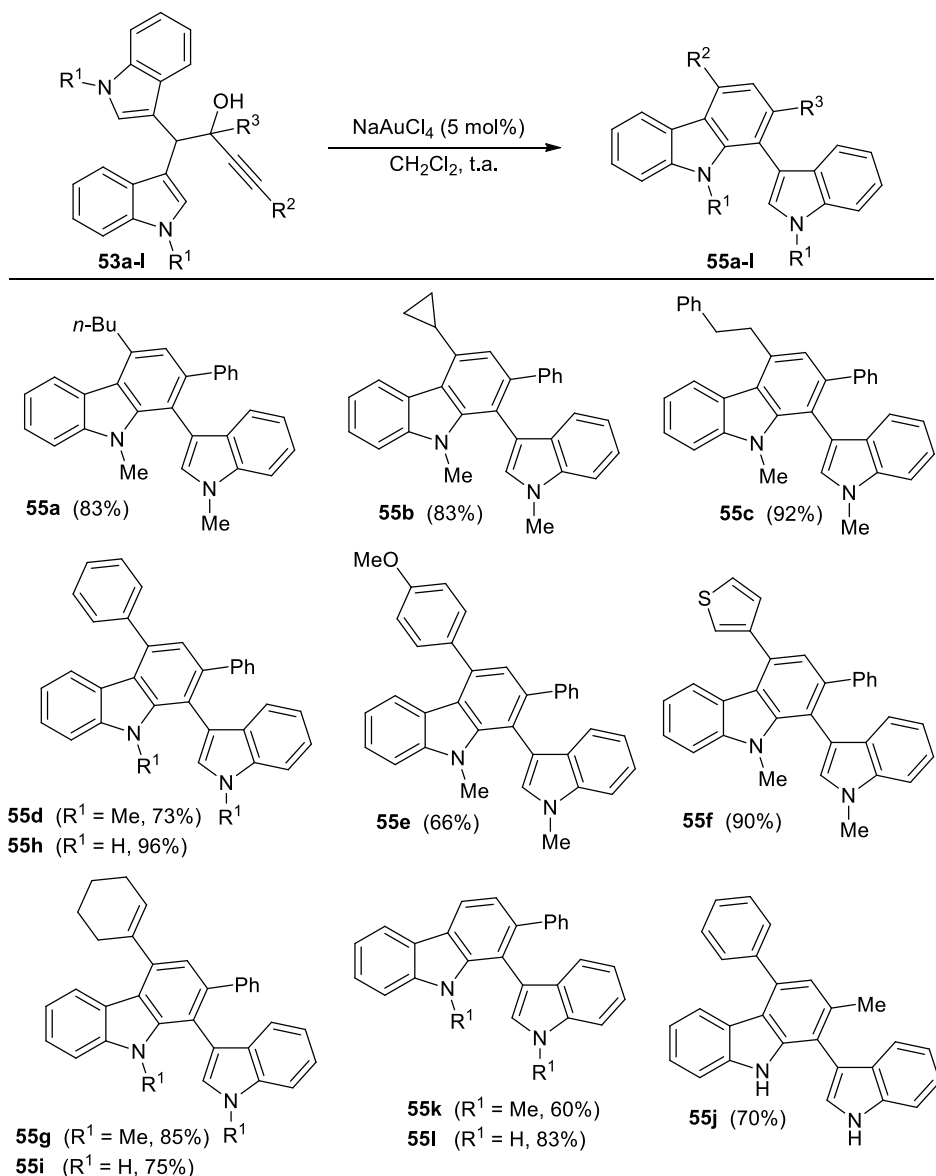


Esquema 4.7

4.1.2.2.3 Evaluación del alcance de la reacción

Una vez establecido el empleo de $NaAuCl_4$ (5 mol%), en CH_2Cl_2 y temperatura ambiente, como condiciones óptimas de reacción, pasamos a evaluar su alcance (Esquema 4.8). En primer lugar, estudiamos la influencia del sustituyente sobre la posición terminal del alquínol de partida. Para ello, se llevó a cabo la reacción de los alquínolos de partida α -bisindolilmetil sustituidos **53a-l** (que presentan ambos indoles sobre la posición α al alquínol de partida idénticos, y un sustituyente fenilo o metilo sobre la posición propargílica) bajo las condiciones previamente descritas. En general la reacción transcurre de manera muy limpia, con muy buenos rendimientos y en tiempos cortos (~ 1 h). Asimismo, se demostró que la sustitución sobre la posición terminal del alquínol de partida no tiene ningún efecto sobre la selectividad del proceso ya que para todos los casos se observó la formación de los carbazoles **55a-l** de manera totalmente regioselectiva, no habiéndose detectado la presencia del otro posible regioisómero (un 4-indolilcarbazol) en ningún caso. El triple enlace del alquínol de partida puede ser tanto interno, generando los carbazoles **55a-j**, como terminal, dando lugar al carbazol **55k**, lo que permite la obtención de 1-indolilcarbazoles con una gran variedad de sustituyentes en posición 4 incluyendo restos (ciclo)alquílicos (**55a-c**), alquenilo (**55g,i**), arílicos (**55d,e,h,j**), heteroarílico (**55f**), e hidrógeno (**55k**) (Esquema 4.8).

Respecto de los restos indólicos, fue posible obtener los correspondientes carbazoles **55** con sustituyentes tanto metilo como hidrógeno sobre el átomo de nitrógeno (Esquema 4.8).

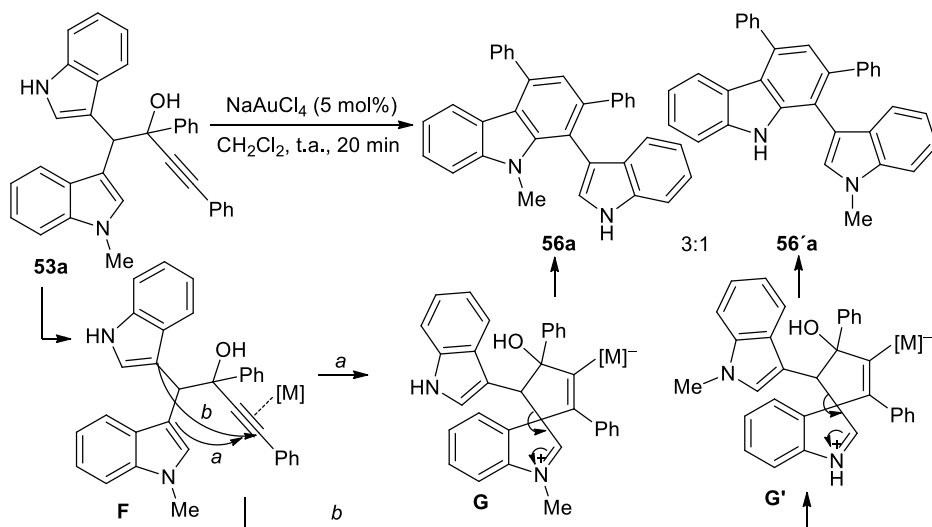


Esquema 4.8

Por otra parte, la sustitución del fenilo, presente en la posición propargílica, por un metilo no afecta a la reactividad de los alquinoles propargílicos. Y así, el

sustrato **53j** también condujo al carbazol **55j** con un rendimiento elevado y de manera totalmente regioselectiva (Esquema 4.8).

Después de estudiar el alcance de la reacción respecto de la sustitución sobre la posición terminal y la propargílica en el alquínol de partida empleando sustratos α -bisindolilmetil sustituidos con dos restos indólicos iguales, nos planteamos la posibilidad de acceder a 1-indolilcarbazoles que procedieran de sustratos con dos sustituyentes indólicos diferentes. Para ello se eligió el alquínol **54a**, en el que uno de los indoles en la posición adyacente al alcohol propargílico presenta un *N-H* mientras que el otro posee un *N-Me* (Esquema 4.9). Su evolución, bajo las mismas condiciones de reacción, condujo a una mezcla de los carbazoles **56a** y **56'a** en una proporción ~3:1, que no pudieron ser separados por cromatografía de columna (Esquema 4.9).

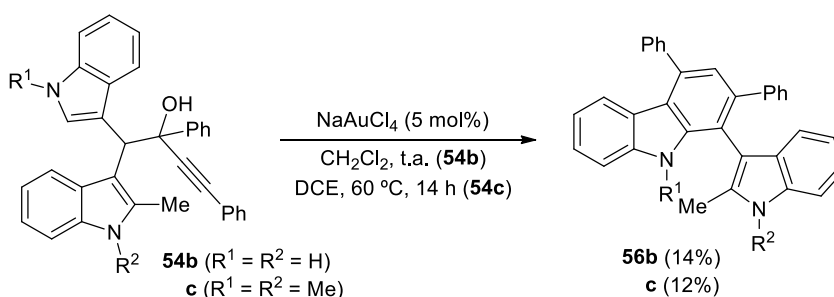


Esquema 4.9

Las estructuras de estos carbazoles fueron confirmadas mediante experimentos NOE de mezclas enriquecidas en cada uno de los productos. Su formación pone de manifiesto que cuando los indoles presentes en la posición adyacente al grupo hidroxilo del alquínol de partida poseen diferente naturaleza electrónica se produce una competencia entre los dos núcleos indólicos para el ataque inicial sobre el alquino activado **F** y la consiguiente formación de los intermedios espiránicos **G** ó **G'**. Así, el producto mayoritario **56a** procede del ataque nucleofílico inicial del C-3 del *N*-metilindol (más nucleofílico que el *N-H* indol) *via a* al alquino activado por el oro, mientras que el carbazol minoritario

56'a procede de la ciclación inicial *5-endo* cuando es el indol *N-H* el que ataca al alquino de partida *via b* (Esquema 4.9).

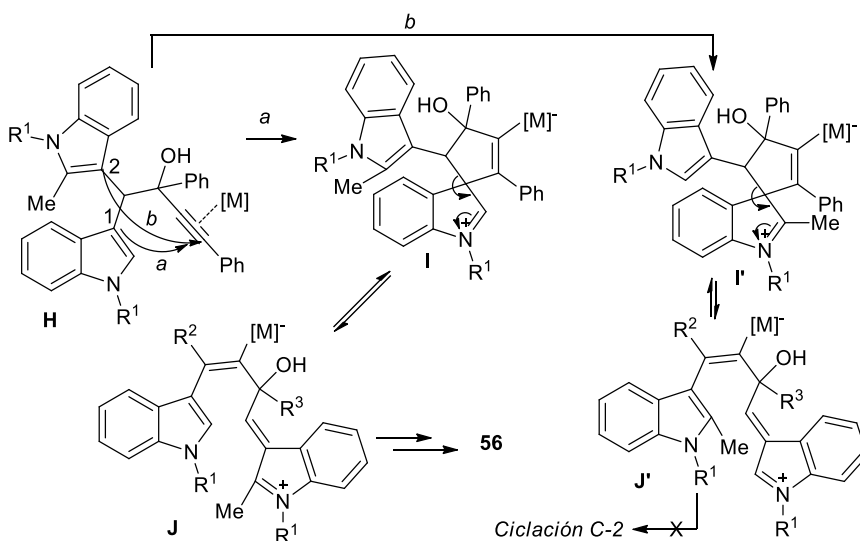
Esta competencia en el ataque nucleofílico del indol al alquino de partida se puso aún más de manifiesto cuando se estudió la reactividad de alquinoles en los que el C-2 de uno de los indoles se encuentra sustituido. Así, el alquino **54b**, con un metilo en el C-2 de uno de los indoles, condujo a **56b** únicamente con un 14% de rendimiento, debido a la presencia de varios subproductos que no pudieron ser aislados. De igual manera, a partir de **54c** se obtuvo el carbazol **56c**, aunque sólo con un 12% de rendimiento (Esquema 4.10).



Esquema 4.10

El bajo rendimiento obtenido para **56b** y **56c** se podría justificar en base a la diferente nucleofilia de ambos restos indólicos. Teniendo en cuenta el mecanismo de la reacción, anteriormente expuesto en el Esquema 4.6, *a priori* parecería razonable pensar que si la posición C-2 de uno de los indoles se encuentra bloqueada la reacción de ciclación/migración transcurriría de manera tal que se podrían obtener los carbazoles **56b** y **56c** de manera totalmente selectiva y con buen rendimiento. Sin embargo, y de manera análoga a lo comentado en el Esquema 4.9, en este caso la reacción se iniciaría con una competencia de ambos indoles por el ataque nucleofílico al alquino activado para conducir a los intermedios **I** e **I'**. Debido a que los indoles C-2 sustituidos con grupos alquilo poseen mayor carácter nucleofílico que los indoles que no presentan sustitución en esta posición, la ciclación hasta el intermedio **I'** se encontrará favorecida frente a la formación de **I**. Ahora bien, al comparar estos dos intermedios se observa que mientras que **I** puede evolucionar a través del camino de reacción anteriormente explicado hasta el intermedio **J**, donde una nueva ciclación por el carbono C-2 del indol conduciría a los productos **56**, esta opción no es posible para **I'**, ya que **J'** posee un resto metilo en el C-2 del indol que impediría el modelo de ciclación planteado. Probablemente, el intermedio **I'** formado

mayoritariamente evolucione hacia productos de descomposición, lo que justificaría los bajos rendimientos obtenidos para **56b,c** (Esquema 4.11).



Esquema 4.11

4.1.2.2.4 Cálculos teóricos

En el apartado anterior hemos observado que, cuando en el intermedio espiránico hay un indol sobre el resto alquilo, la migración preferida es la de este último frente a la del resto alquenilo. Intrigados por esta inversión de la selectividad habitual de estas migraciones (generalmente tiene preferencia la migración de alquenilo vs. alquilo), decidimos llevar a cabo un estudio computacional de este proceso con el objetivo de aclarar el origen de este fenómeno. Este estudio teórico ha sido realizado en colaboración con el grupo de la Dra. Nieto Faza de la Universidad de Vigo.

Para ello hemos utilizado la teoría del funcional de la densidad (DFT) para caracterizar los puntos estacionarios en la superficie de energía potencial correspondiente a las dos migraciones posibles a partir del intermedio espiránico **I** (ver Esquema 4.12). La optimización geométrica, el cálculo de frecuencias y de estabilidad de la función de onda, han sido realizados con el funcional híbrido

B3LYP.¹⁴⁸ Para los átomos C, H, N y O se han empleado las bases de Pople 6-31G*,¹⁴⁹ mientras que para el oro, se han utilizado el pseudopotencial de Los Alamos LANL2DZ¹⁵⁰ para los electrones del core y la base correspondiente para los electrones de valencia. Como B3LYP no describe bien las interacciones de dispersión, hacemos un refinamiento de la energía utilizando el funcional B2PLYP-D¹⁵¹ con una base triple zeta de Ahlrichs con polarización extra (tzvpp).¹⁵² De este modo conseguimos recuperar un mayor porcentaje de correlación electrónica (este funcional doble híbrido aplica teoría de perturbaciones sobre el resultado DFT) e incorporamos la corrección de Grimme para dispersión. Todos los cálculos se han realizado usando un método del continuo (IEFPCM)¹⁵³ para describir el disolvente (diclorometano). Todos los puntos estacionarios han sido caracterizados como mínimos o estados de transición mediante análisis armónico y las frecuencias (sin escalar) han sido utilizadas para calcular parámetros termodinámicos como energías libres. En algunos casos se realizaron cálculos IRC (coordenada intrínseca de reacción)¹⁵⁴ para conectar sin ambigüedad reactivos, estado de transición y productos.

En una primera aproximación (Esquema 4.12), utilizamos un sistema modelo más sencillo en el que no está presente el segundo indol (**I-A**). En este sistema encontramos que tanto la migración del resto alquenilo como la del alquilo transcurren en una única etapa, a través de un estado de transición concertado en el que se rompe el enlace C–C sobre el C espiránico y se forma el nuevo enlace C–C con el C más rico en electrones del indol. La barrera correspondiente a la migración de la rama alquenílica, de 13.8 kcal/mol, es 4.6 kcal/mol menor que la correspondiente a la migración de la rama alquílica, con lo que se mantiene la selectividad esperada. Sin embargo, cuando se estudiaron las dos migraciones alternativas para uno de los α -bis(indolil)metil alquinoles empleados en el

¹⁴⁸ (a) C. Lee, W. Yang, R. G. Parr, *Phys. Rev. B* **1988**, 37, 785–89. (b) B. Miehlich, A. Savin, H. Stoll, H. Preuss, *Chem. Phys. Lett.* **1989**, 157, 200–206. (c) S. H. Vosko, L. Wilk, M. Nusair, *Can. J. Phys.* **1980**, 58, 1200–1211.

¹⁴⁹ (a) R. Ditchfield, W. J. Hehre, J. A. Pople, *J. Chem. Phys.* **1971**, 54, 724. (b) W. J. Hehre, R. Ditchfield, J. A. Pople, *J. Chem. Phys.* **1972**, 56, 2257. (c) P. C. Hariharan, J. A. Pople, *Theor. Chem. Acc.* **1973**, 28, 213–22.

¹⁵⁰ P. J. Hay, W. R. Wadt, *J. Chem. Phys.* **1985**, 82, 299–310.

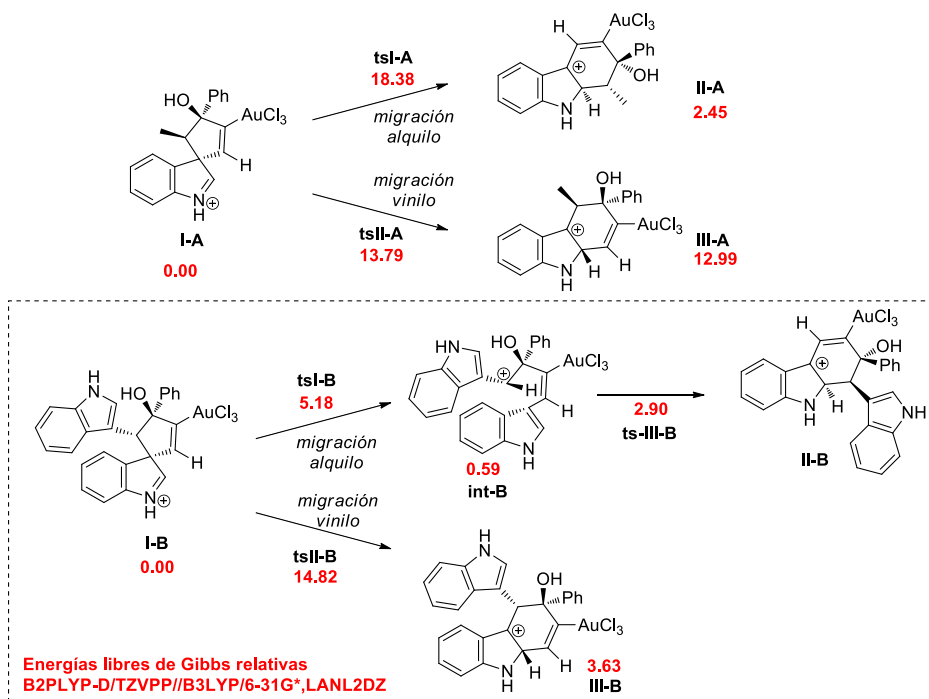
¹⁵¹ S. Grimme, *J. Comp. Chem.* **2006**, 27, 1787–1799.

¹⁵² (a) F. Weigend, R. Ahlrichs, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2005**, 7, 3297–3305. (b) F. Weigend, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2006**, 8, 1057–1065.

¹⁵³ (a) J. Tomasi, B. Mennucci, E. Cancès, *J. Mol. Struct. (Theochem)* **1999**, 464, 211–226. (b) M. Cossi, G. Scalmani, N. Rega, V. Barone, *J. Chem. Phys.* **2002**, 117, 43–54. (c) B. Mennucci, E. Cancès, J. Tomasi, *J. Phys. Chem. B*, **1997**, 101, 10506–10517.

¹⁵⁴ K. Fukui, *Acc. Chem. Res.* **1981**, 14, 363–368.

estudio previo experimental (**I-B**), se encontró que la presencia del segundo indol en posición α al C espiránico favorece mucho la migración del resto alquílico y, en general, la formación del producto tricíclico. Mientras que la barrera de activación calculada para la migración del resto alquénilo apenas cambia respecto al sistema anterior (1 kcal/mol más alta), encontramos que la barrera para la migración del resto indolilmetilo (5.2 kcal/mol) baja más de 13 kcal/mol. La explicación de este fenómeno es la estabilización por parte de ese segundo indol de la carga positiva que se genera en el estado de transición en cuanto el enlace C–C empieza a romperse, estabilización que llega a ser tan alta que permite la localización de un intermedio carbocationico (**int-B**) como un mínimo en la superficie de potencial. Este intermedio evoluciona después rápidamente hacia el producto a través de la formación de un nuevo enlace C–C, asociada a una barrera de activación muy baja (2.9 kcal/mol). Como resultado, el camino preferido por **I-B** es la migración del resto alquilo frente al alquénilo a través de un mecanismo por etapas, en lugar de concertado como en los otros ejemplos. Esta preferencia “anómala” se justifica por la estabilización de carga positiva en α que origina la presencia de este segundo núcleo indólico, la cual también contribuye a reducir notablemente la barrera de activación del proceso (5.2 vs. 13.8 kcal/mol en el modelo sin indol).

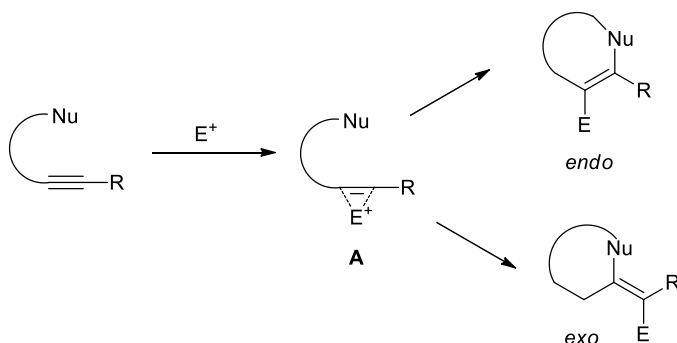


Esquema 4.12

4.2 REACCIONES DE YODOCICLACIÓN DE ALQUINOLES α -BISINDOLILMETIL SUSTITUÍDOS

La halociclación de alquinos es una reacción de ciclación electrofílica en la que un triple enlace es activado por un electrófilo externo, generalmente, I^+ , Br^+ , ó Cl^+ , favoreciendo una posterior adición de un nucleófilo interno.¹⁵⁵ Este proceso da lugar a estructuras carbocíclicas o heterocíclicas según se emplee un nucleófilo carbonado o uno heteroatómico.

Generalmente, el triple enlace se encuentra unido a una cadena lateral donde se encuentra el nucleófilo interno (Esquema 4.13). Se propone que los mecanismos por los que trascurren las ciclaciones electrofílicas se inician por reacción del sistema π con el electrófilo E^+ para generar un intermedio activado **A** que presenta dos posiciones electrofílicas.



Esquema 4.13

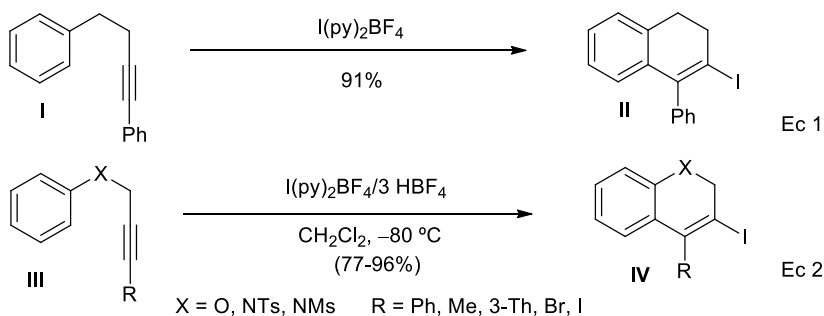
En principio, las ciclaciones tienen lugar como predicen las reglas de Baldwin, si bien la regioquímica está muy influenciada por la sustitución en el triple enlace, que ejerce influencia mediante efectos electrónicos y/o estéricos. Así, en los procesos *exo* se encuentran favorecidos los ciclos de entre 3 y 7 eslabones. Por el contrario, en los procesos *endo* no están favorecidos los ciclos de 3 a 5 eslabones, mientras que sí lo están los ciclos de 6 y 7 miembros. En cuanto a la estereoselectividad del proceso, la mayoría de estas reacciones tienen lugar mediante una adición estereoespecífica *anti* al enlace π .

¹⁵⁵ (a) T. Aggarwal, S. Kumar, A. K. Verma, *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 7639–7653. (b) S. Singh, S. S. Chimni, *Synthesis* **2015**, *47*, 1961–1989. (c) A. Palisse, S. F. Kirsch, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 8041–8047. (d) B. Godoi, R. F. Schumacher, G. Zeni, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 2937–2980. (e) F. Rodríguez and F. J. Fañanás, in *Handbook of Cyclization Reactions*, Ed. S. Ma, Wiley-VCH, Weinheim, Germany, **2010**, vol. 2, p. 951.

En este apartado de la Tesis se ha realizado una breve revisión de diferentes reacciones de yodociclación. Debido a la extensión de la bibliografía en este campo, nos hemos centrado únicamente en reseñar metodologías en las que el nucleófilo interno es carbonado (aromático o alqueno).

4.2.1 Antecedentes

Barluenga y col. fueron pioneros en este campo describiendo la ciclación electrofílica del 1,4-difenil-1-butino **I** mediada por $I(py)_2BF_4$, que da lugar a los 1,2-dihidronaftalenos **II** mediante una ciclación *6-endo-dig* (Esquema 4.14, Ec 1).¹⁵⁶ Esta metodología ha permitido, además, la síntesis de heterociclos **IV** con anillos de benceno fusionados a partir de los alquinos **III** (Esquema 4.14, Ec 2).¹⁵⁷ Posteriormente, Swanger y col. aplicaron esta estrategia a la síntesis de estructuras policíclicas aromáticas condensadas.¹⁵⁸



Esquema 4.14

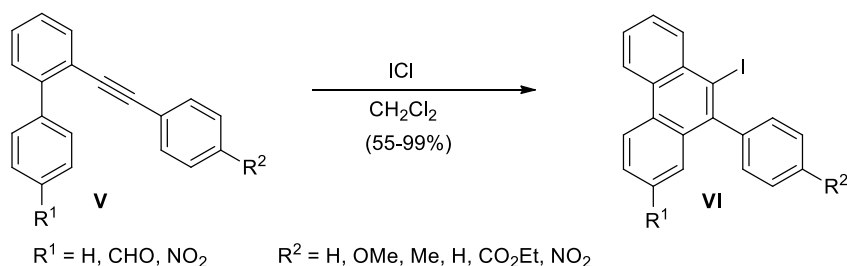
Por su parte, Larock describió la reacción de ciclación electrofílica de los bifenilos *o*-alquínilsustituídos **V**, en presencia de ICl como fuente de iodonio, para dar lugar a los compuestos policíclicos yodados **VI**. Los autores proponen que la reacción tiene lugar a través de una ciclación *6-endo-dig* mediante el ataque nucleofílico del anillo aromático al catión iodonio intermedio. Es reseñable que la reacción trascurra de manera selectiva, a través de una ciclación *6-endo*, incluso para aquellos productos **V** en los que R^2 es un grupo fuertemente

¹⁵⁶ J. Barluenga, J.-M. González, P.-J. Campos, G. Asensio, *Angew. Chem., Int. Ed.* **1988**, 27, 1546–1547

¹⁵⁷ J. Barluenga, M. Trincado, M.-M. Arias, A. Ballesteros, E. Rubio, J.-M. González, *Chem. Commun.* **2005**, 2008–2010.

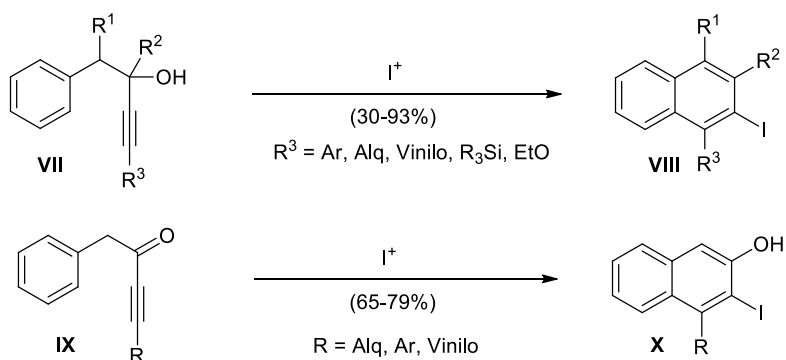
¹⁵⁸ M. Golfinger, K. Crawford, T. Swanger, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 4578–4593.

electrón atractor, no habiéndose observado el producto de ciclación *5-exo-dig* en ningún caso (Esquema 4.15).¹⁵⁹



Esquema 4.15

Posteriormente, este mismo grupo describió la reactividad de los alquinoles **VII** y las alquinonas **IX** frente a cationes yodonio lo que permite acceder a los correspondientes 2-yodonaftalenos **VIII** y 2-yodo-3-hidroxi-naftalenos **X** con rendimientos entre moderados y buenos (Esquema 4.16).¹⁶⁰



Esquema 4.16

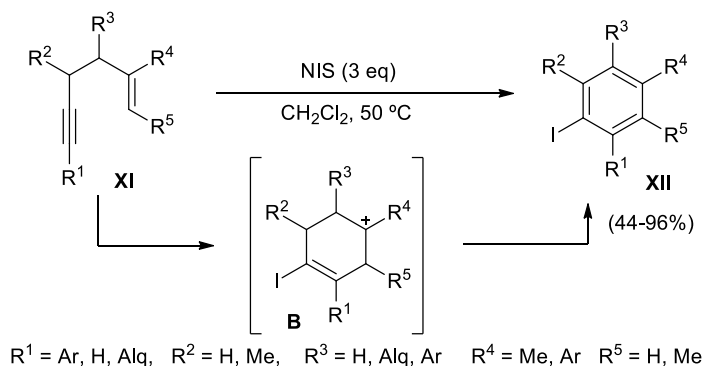
Por otra parte, el empleo de olefinas como nucleófilos en reacciones de ciclación electrofílica no ha sido descrito hasta muy recientemente cuando Kirsch y col. emplearon los 1,5-eninos **XI** como productos de partida para generar los 1-yodobencenos sustituidos **XII** (Esquema 4.17).¹⁶¹ La ciclación tiene lugar de manera análoga a lo descrito para los sustratos anteriores a través de una ciclación *6-endo-dig* iniciada mediante el ataque de la olefina al triple enlace activado por el yodonio hasta el intermedio **B**. Finalmente, una aromatización oxidante

¹⁵⁹ T. Yao, M.-A. Campo, R.-C. Larock, *Org. Lett.* **2004**, 6, 2677–2680.

¹⁶⁰ X. Zhang, S. Sarkar, R.-C. Larock, *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 236–243.

¹⁶¹ B. Crone, S.-F. Kirsch, K.-D. Umland, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 4661–4664.

conduce a los yodobencenos **XII**. El sustituyente R^4 sobre el carbono interno de la olefina es determinante en el transcurso de la reacción ya que contribuye a estabilizar el carbocatión intermedio. Y así, cuando sobre esta posición no hay sustituyentes la reacción no tiene lugar.



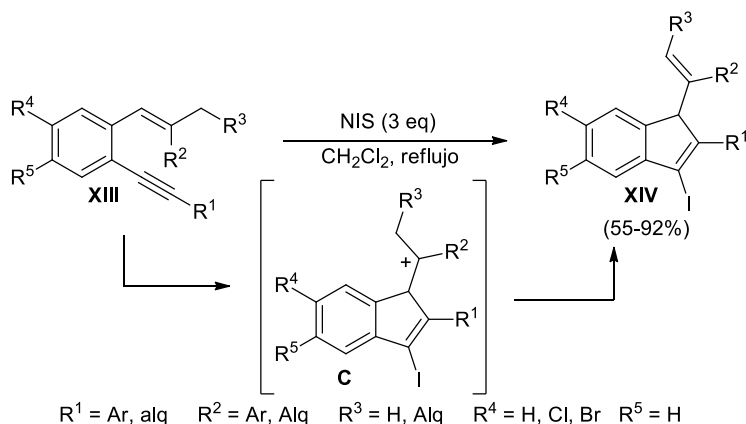
Esquema 4.17

En este contexto, una de las líneas de nuestro grupo de investigación consiste en el estudio de la reactividad de *o*-alquinilestirenos¹⁶² en procesos de cicloisomerización con numerosas contribuciones en este campo.¹⁶³ Y así, nuestro grupo describió cómo la ciclación de los *o*-alquinilestirenos **XIII** en presencia de NIS da lugar a los 3-yodoindenos **XIV** a través de una ciclación 5-*endo-dig*, modelo de halociclación que no tenía precedentes en ese momento (Esquema 4.18).¹⁶⁴ El cambio en la regioquímica del ataque nucleofílico de la olefina, respecto de la reacción descrita por Kirsch, se justifica por la mayor estabilización que aportan los dos grupos metilo al carbocatión intermedio **C**. Más recientemente, esta yodociclación ha sido extendida también a *o*-alquinilestirenos β,β -diaril susituídos.^{16b}

¹⁶² A. Martínez, Tesis Doctoral, Universidad de Burgos, **2010**.

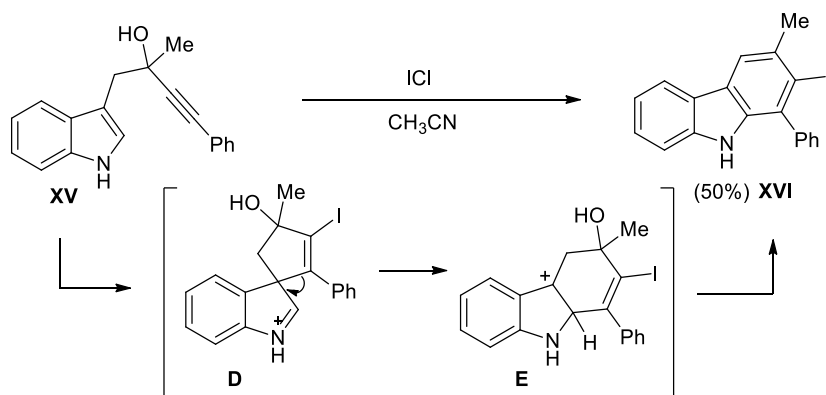
¹⁶³ (a) A. Martínez, P. García-García, M.-A. Fernández-Rodríguez, F. Rodríguez, R. Sanz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 122, 4737–4741. (b) P. García-García, A. Martínez, A.-M. Sanjuán, M.-A. Fernández-Rodríguez, R. Sanz, *Org. Lett.* **2011**, 13, 4970–4973. (c) P. García-García, M.-A. Rashid, A.-M. Sanjuán, M.-A. Fernández-Rodríguez, R. Sanz, *Org. Lett.* **2012**, 14, 4778–4781. (d) A.-M. Sanjuán, P. García-García, M.-A. Fernández-Rodríguez, R. Sanz, *Adv. Synth. Catal.* **2013**, 355, 1955–1962. (e) A.-M. Sanjuán, M.-A. Rashid, P. García-García, A. Martínez-Cuezva, M.-A. Fernández-Rodríguez, F. Rodríguez, R. Sanz, *Chem. Eur. J.* **2015**, 21, 3042–3052. (f) A.-M. Sanjuán, C. Virumbrales, P. García-García, M.-A. Fernández-Rodríguez, R. Sanz, *Org. Lett.* **2016**, 18, 1072–1075.

¹⁶⁴ (a) R. Sanz, A. Martínez, P. García, M.-A. Fernández, M.-A. Rashid, F. Rodríguez, *Chem. Commun.* **2010**, 46, 7427–7429. (b) P. García-García, A.-M. Sanjuán, A. Martínez-Cuezva, M.-A. Rashid, M.-A. Fernández-Rodríguez, F. Rodríguez, R. Sanz, *J. Org. Chem.* **2017**, 82, 1155.



Esquema 4.18

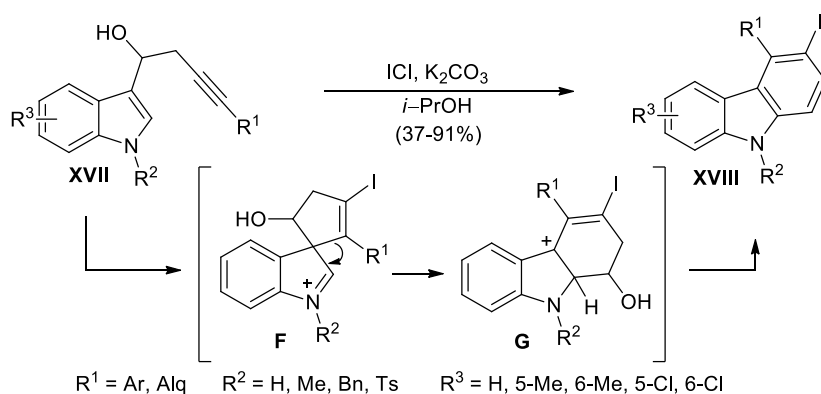
Por otra parte, la yodociclación de 3-(but-3-inil)-1*H*-indoles también había sido estudiada como un ejemplo particular de los alquinoles **VII** (Esquema 4.16), para acceder a yodocarbazoles. Estos alquinoles, en presencia de una fuente de I^+ , presentan una reactividad análoga a la descrita cuando se emplean catalizadores de oro (ver Esquema A.23, Antecedentes Generales). Un ejemplo de ello se describe en el Esquema 4.19. La reacción del alquino **XV** en presencia de ICl transcurre mediante una ciclación 5-*endo-dig* a través del intermedio espiránico **D** cuya evolución, mediante una migración 1,2 del resto vinílico, conduce a **E** que, por pérdida de un protón y posterior deshidratación, conduce al 2-yodocarbazol **XVI** (Esquema 4.19).¹²



Esquema 4.19

Sin embargo, cuando en el sustrato de partida se introduce un grupo hidroxilo en posición α al anillo de indol la selectividad de la migración 1,2 sobre el

intermedio espiránico se ve modificada favoreciéndose la migración del carbono sp^3 (Esquema 4.20).¹⁶⁵ De esta manera ha sido posible acceder a los 3-yodocarbazoles **XVIII** mediante la ciclación electrofílica de los indolilmetanoles alquínil funcionalizados **XVII**. La reacción transcurre a través de una ciclación *5-endo-dig* hasta el intermedio **F**. En este caso, una migración 1,2 del resto hidroxialquilo da lugar al intermedio **G** que evoluciona hasta el producto final por pérdida de un protón y posterior deshidratación. Este cambio en la selectividad de la migración 1,2 se podría justificar considerando la capacidad estabilizante del grupo hidroxilo sobre el Csp^3 que migra, ya que ahora la competencia se establece entre un grupo hidroximetilo y uno alquenilo (Esquema 4.20).



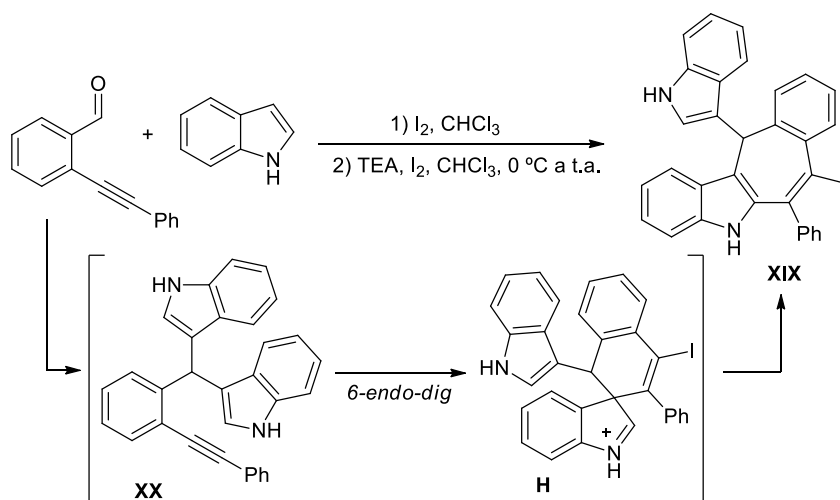
Esquema 4.20

Por otra parte, la reacción de 2-alquínilbenzaldehídos e indoles en presencia de una fuente de yodonio conduce a la formación de los derivados de haloindoloazulenos **XIX**. La reacción es un proceso en cascada que implica la formación inicial de un *o*-bisindolilmetilarilalquino **XX**, el cual sufre una ciclación *6-endo-dig* hasta el intermedio **H**. Una posterior migración 1,2 del resto alquenilo conduce a la formación de los derivados de indoloazulenos **XIX** (Esquema 4.21).¹⁶⁶ Cabe destacar que, en este caso, la presencia de otra molécula de indol en α al carbono espiránico del intermedio **H** no modifica la selectividad de la migración 1,2, de manera contraria a lo descrito en esta Memoria para la

¹⁶⁵ J. Wang, H.-T. Zhu, Y.-F. Qiu, Y. Niu, S. Chen, Y.-X. Li, X.-Y. Liu, Y.-M. Liang, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 3186–3189.

¹⁶⁶ S.-D. Gawande, V. Kavala, M. Zanwar, C.-W. Kuo, H.-N. Huang, C.-H. He, T.-S. Kuo, C.-F. Yao, *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 3022–3036.

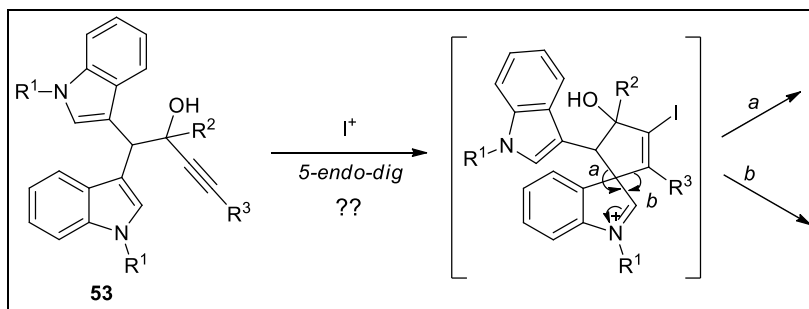
reactividad de los α -bisindolilmetil alquinoles **53** en presencia de oro (III) (ver Esquema 4.7).



Esquema 4.21

4.2.2 Objetivo

A la vista de estos antecedentes, y teniendo en cuenta las analogías que presentan algunas reacciones de activación de alquinos con cationes yodonio y con complejos catiónicos de oro,¹⁶⁷ nos propusimos como objetivo estudiar la reactividad de los α -bisindolilmetilalquinoles **53** frente a fuentes de yodonio, con el fin de comprobar si el I^+ es capaz de emular la reactividad de estos sustratos frente a catalizadores de Au(III) (Esquema 4.22).



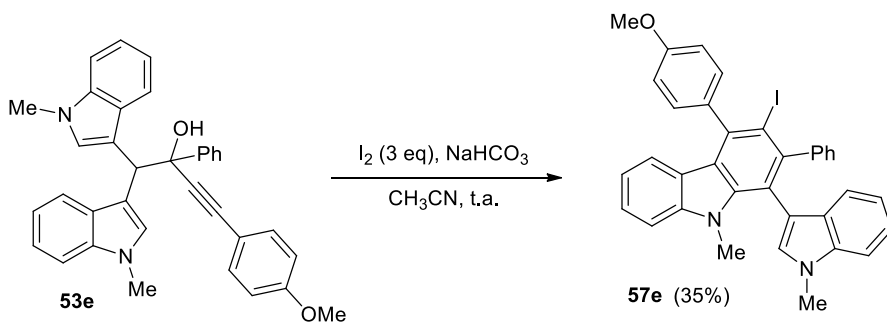
Esquema 4.22

¹⁶⁷ (a) S. Hummel, S.-F. Kirsch, *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, 7, 847–859. (b) Y. Yamamoto, I.-D. Gridnev, N.-T. Patil, T. Jin, *Chem. Commun.* **2009**, 5075–5087.

4.2.3 Síntesis de 1-indolil-3-yodocarbazoles

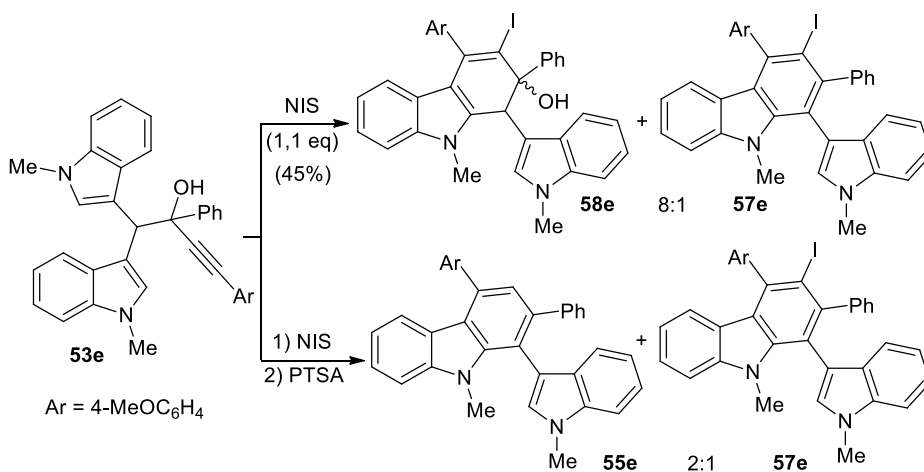
4.2.3.1 Pruebas preliminares y evaluación inicial del alcance de la reacción

En una prueba preliminar, en la que se hizo reaccionar al alquínol **53e** en presencia de yodo e hidrógeno carbonato sódico, en acetonitrilo como disolvente, se observó la formación del yodocarbazol **57e** con un 35% de rendimiento (Esquema 4.23). La estructura de este producto fue determinada mediante diferentes experimentos de RMN y confirmó la presencia del indol en la posición 1 del carbazol.



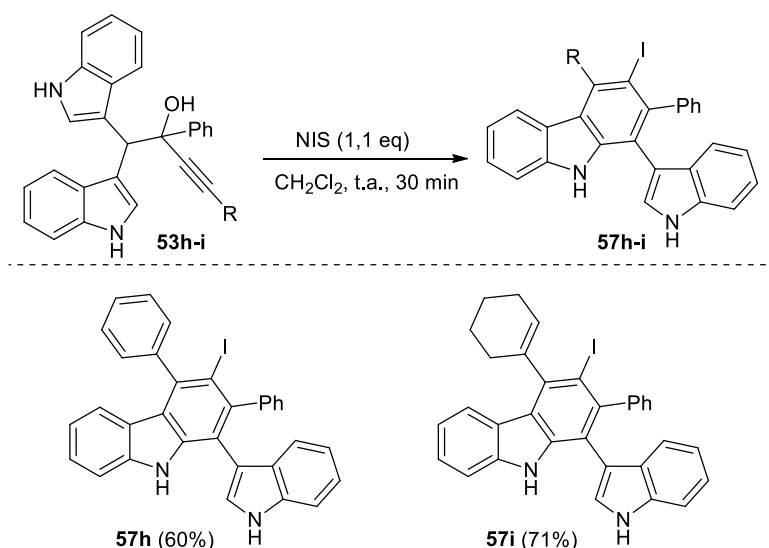
Esquema 4.23

Por otra parte, también comprobamos que cuando se hizo reaccionar este mismo alquínol **53e** con NIS (1,1 eq) se obtuvo una mezcla 8:1 del alcohol **58e**, como mezcla ~1:1 de diastereoisómeros, y el carbazol **57e** con un rendimiento global del 45% (Esquema 4.24).



Esquema 4.24

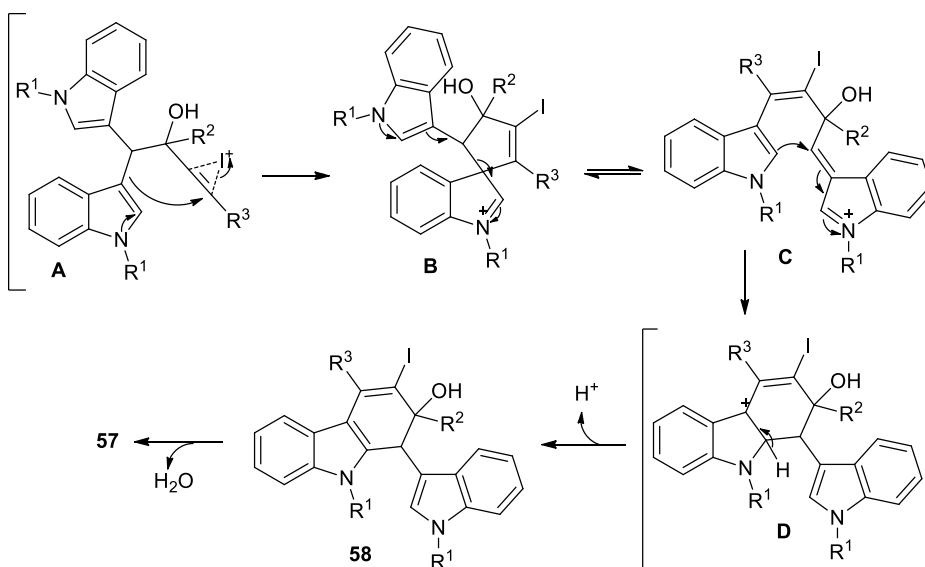
Teniendo en cuenta la presencia del alcohol **58** pensamos que añadir una cantidad de PTSA a la reacción favorecería la eliminación de agua en este alcohol intermedio lo que podría conducir, así, a la formación selectiva del carbazol **58e**. Sin embargo, esta prueba condujo únicamente a la formación de los carbazoles **55e:57e** en una proporción 2:1 (Esquema 4.24). Tras estas pruebas preliminares, y teniendo en cuenta lo descrito en los antecedentes de este tipo de reacciones, decidimos continuar con el empleo de NIS (1,1 eq) y CH_2Cl_2 como disolvente como condiciones para los procesos de yodociclación. A continuación, se estudió el alcance de la reacción para una serie de alquinoles **53**. Desafortunadamente, bajo las condiciones de reacción elegidas, los alquinoles **53b,f,h** no condujeron a la formación de los correspondientes yodocarbazoles **57**, sino que únicamente se detectó la formación de productos de descomposición. Por el contrario, la reacción de los alquinoles **53h** y **53i**, en los que el bisindolilmetano de la estructura presenta restos indólicos *N-H*, bajo las mismas condiciones, dio lugar a los 1-indolil-3-yodocarbazoles **57h** y **57i** de manera selectiva y con buenos rendimientos (Esquema 4.25). Estos resultados preliminares parecen indicar que la reacción de yodociclación con los alquinoles **53** funciona bien con los sustratos que presentan restos indólicos *N-H*. Por el contrario, en el caso de la catálisis con Au(III) las reacciones transcurrirían eficientemente independientemente del modelo de sustitución de los restos indólicos de los productos de partida.



Esquema 4.25

4.2.3.2 Propuesta mecanística

El mecanismo propuesto para explicar la reacción promovida por los cationes yodonio se recoge en el Esquema 4.26. En primer lugar, se produciría la activación del triple enlace por parte del catión yodonio para dar lugar al intermedio **A**. A continuación, una ciclación *5-endo-dig* a través del C-3 del indol sobre el alquino activado daría lugar al intermedio espiránico **B**. Posteriormente, y de manera análoga a lo descrito para los procesos catalizados por Au(III) sobre los mismos sustratos, la apertura del intermedio espiránico generaría el intermedio **C**. Una ciclación de **C** a través del C-2 del indol conduciría a **D** el cual, tras perder un protón origina el alcohol **58**. Finalmente, la eliminación de una molécula de agua en **58** genera el 1-indolil-3-yodo carbazol **57**. Sin embargo, el mecanismo propuesto no justifica, al menos inicialmente, el que las reacciones de yodociclación funcionen eficientemente sólo con sustratos de partida con los átomos de nitrógeno sin sustituyentes.



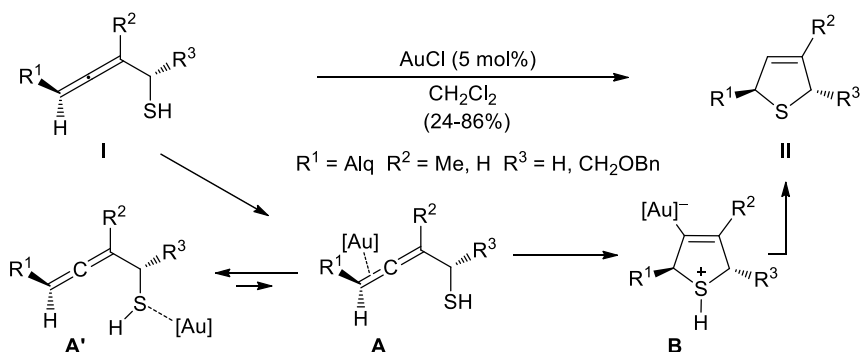
Esquema 4.26

4.3 REACTIVIDAD DE ALQUINOLES α -TIOALQUIL FUNCIONALIZADOS FRENTE A CATALIZADORES DE Au(III)

4.3.1 Antecedentes

Los sustratos que poseen átomos de azufre en su estructura presentan gran afinidad por los metales de transición. Quizás por ello no son tan abundantes los ejemplos descritos en los que se emplean compuestos azufrados como nucleófilos en reacciones con alquinos catalizadas por complejos metálicos.

La primera reacción de formación de un enlace C–S catalizada por complejos de oro consistió en la cicloisomerización de los α -tioalenos **I** a los 2,5-dihidrotiofenos **II** catalizada por Au(I) (Esquema 4.27).¹⁶⁸ La reacción se iniciaría mediante la coordinación del catalizador al doble enlace del aleno lo que genera el intermedio **A** que podría estar en equilibrio con **A'**. El ataque nucleofílico del átomo de azufre al doble enlace activado genera el intermedio zwitteriónico **B** que, por posterior protodesmetalación, conduce a los dihidrotiofenos **II**.

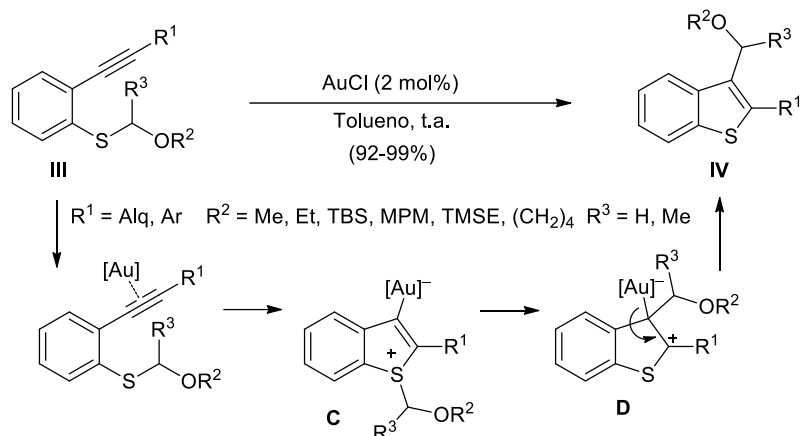


Esquema 4.27

Los alquinos también han sido empleados como electrófilos en reacciones de carbotiolación catalizadas por Au(I). Y así, la ciclación de los α -(alcoxialquil) *o*-(alquinil)-fenil sulfuros **III** en presencia de $AuCl$ dio lugar a los benzotiofenos **IV** (Esquema 4.28).¹⁶⁹ El proceso transcurre a través del intermedio **C**, generado por el ataque nucleofílico del tioéter al triple enlace activado. La migración del resto α -alcoxialquilo a la posición 3 del benzotiofeno da lugar al intermedio **D**, el cual conduce a **IV** por protodesmetalación.

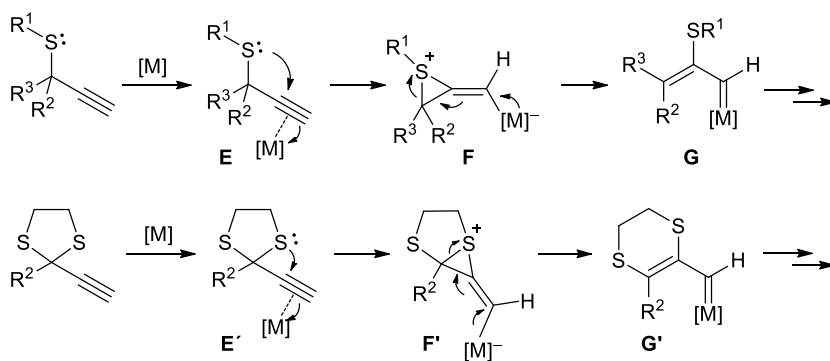
¹⁶⁸ N. Morita, N. Krause, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 1897–1899.

¹⁶⁹ (a) I. Nakamura, T. Sato, Y. Yamamoto, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 4473–4475. (b) I. Nakamura, T. Sato, M. Terada, Y. Yamamoto, *Org. Lett.* **2007**, 9, 4081–4083.



Esquema 4.28

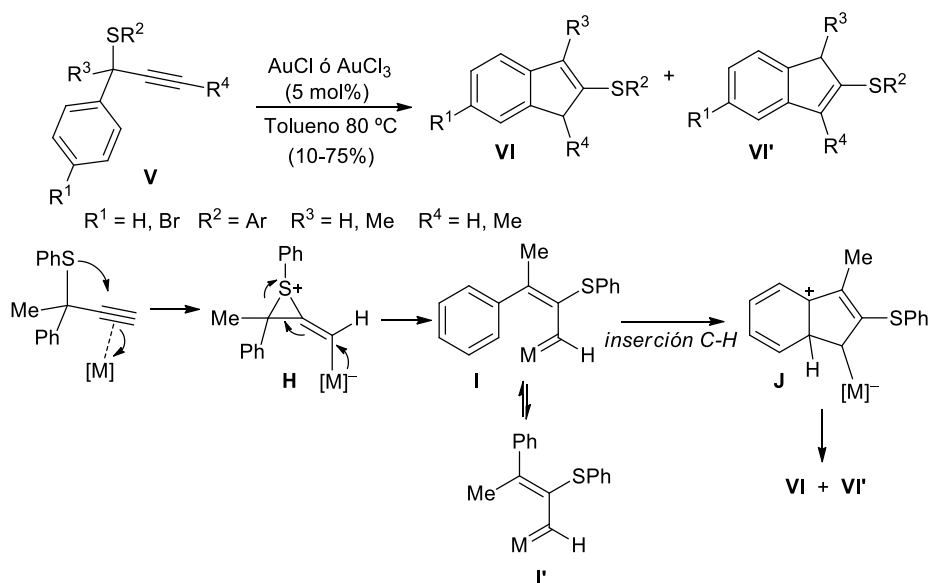
Por otra parte, tioéteres y ditianos propargílicos reaccionan, en presencia de catalizadores de oro, de manera análoga a lo descrito para acetatos propargílicos.¹⁷⁰ Estas reacciones se inician con el ataque del azufre al alquino activado por la especie metálica, **E** y **E'**, para dar lugar a los intermedios ciclopropano catiónicos **F** y **F'**, que generan los carbenoides metálicos **G** y **G'**. La evolución de estos últimos depende de la naturaleza de los sustratos de partida empleados en cada caso (Esquema 4.29). Es destacable que los procesos globales implican la migración 1,2 de un resto alquil o ariltio.



Esquema 4.29

¹⁷⁰ (a) V. Mamane, T. Gress, H. Krause, A. Fürstner, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8654–8655. (b) X. Shi, D. J. Gorin, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 5802–5803. (c) C. H. M. Amijs, V. López-Carrillo, A. M. Echavarren, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4021–4024. (d) G. Li, G. Zhang, L. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 3740–3741.

Así, la reacción de los tioéteres propargílicos **V**, catalizada por complejos tanto de Au(I) como de Au(III), ha sido estudiada por Wang y col. dando lugar a una mezcla de los productos **VI** y **VI'** (Esquema 4.30).¹⁷¹ La selectividad de la reacción no parece estar influenciada por el tipo de catalizador metálico ni por su estado de oxidación. Para aquellos sustratos en los que los sustituyentes $R^3 = R^4$ la reacción transcurre de manera totalmente selectiva hacia la formación de un único producto (**VI** = **VI'**), aunque con rendimientos moderados. Como se ha explicado de manera general en el Esquema 4.29, la reacción se iniciaría con el ataque del azufre al alquino previamente activado hasta el intermedio zwitteriónico **H**. Posteriormente, la apertura del intermedio de tres centros provoca la migración 1,2 del grupo ariltio que conduce al carbenoide **I** en equilibrio con **I'**. A partir de este intermedio una reacción F.-C., que también puede entenderse como una inserción formal C-H, conduciría al nuevo intermedio catiónico **J** que por protodesmetalación da lugar a la mezcla de indenos **VI** y **VI'**.



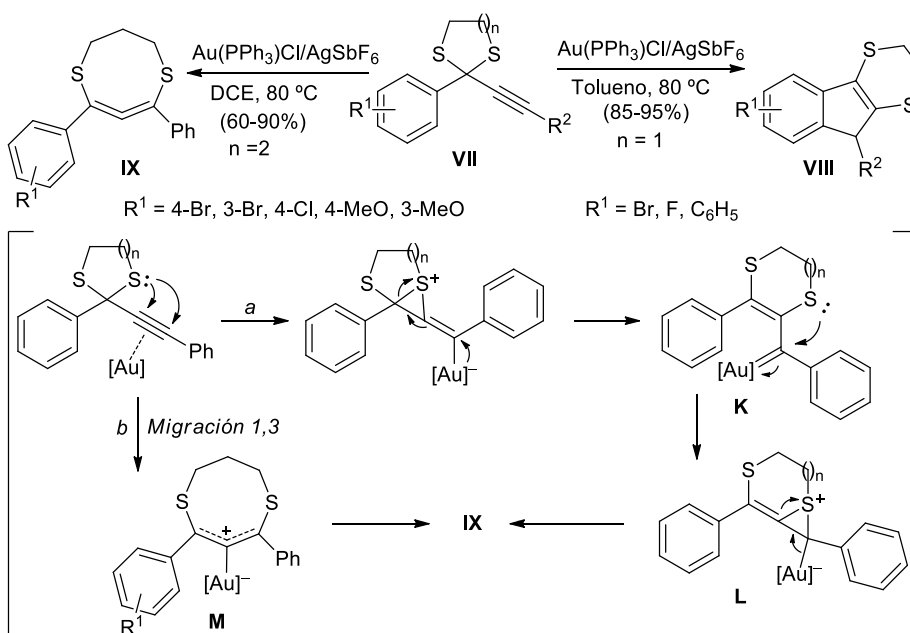
Esquema 4.30

Estos mismos autores describieron posteriormente la reactividad de los 1,2 y 1,3-ditianos **VII** catalizada por especies de Au(I) (Esquema 4.31).¹⁷² La

¹⁷¹ L. Peng, X. Zhang, S. Zhang, J. Wang, *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 1192–1197.

¹⁷² X. Zhao, Z. Zhong, L. Peng, W. Zhang, J. Wang, *Chem. Commun.* **2009**, 2535–2537.

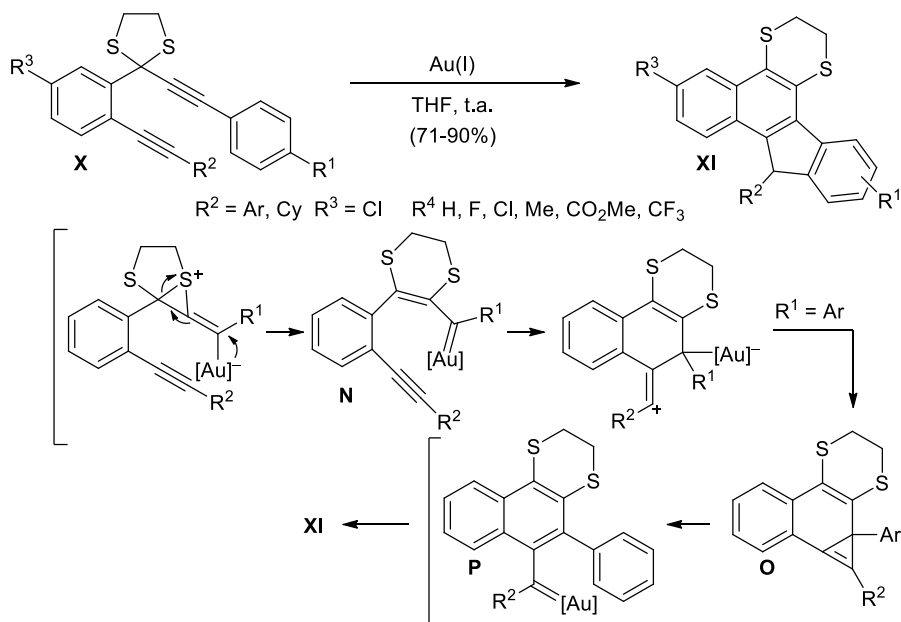
formación de los productos **VIII**, a partir de 1,2-ditianos, puede ser explicada mediante el mecanismo anteriormente comentado. Sin embargo, cuando se parte de 1,3-ditianos ($n = 2$), se observó la formación de los alenos cíclicos **IX**. Los autores proponen dos posibles caminos de reacción para su formación. En primer lugar, se generaría una especie de tipo carbenoide **K**, de manera análoga al mecanismo propuesto para el reagrupamiento de tioéteres propargílicos descrito en el esquema anterior (ruta *a*). Sobre este intermedio una segunda migración 1,2 de azufre conduciría a los productos **IX** a través del intermedio **L**. Otra alternativa que proponen los autores implicaría una migración inicial 1,3 del azufre para dar lugar a un intermedio σ -alílico **M** que también podría conducir a **IX** por desmetalación (ruta *b*).



Esquema 4.31

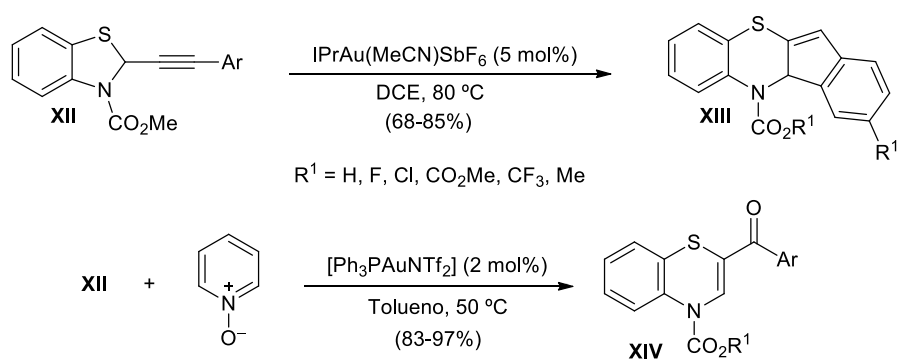
Por otra parte, si el sustrato de partida posee un alquino adicional en posición *orto*, tal como el diino **X**, la reacción transcurriría de manera análoga a lo descrito anteriormente hasta la formación del intermedio **N** (Esquema 4.32).¹⁷³ A partir de éste una reacción con el segundo alquino de la molécula da lugar a un nuevo carbenoide de oro **P**, probablemente a través del intermedio ciclopropeno **O**. Finalmente, la inserción C–H en el carbenoide **P** conduciría a los fluorenos **XI**.

¹⁷³ W. Xu, M. Chen, N. Sung, Y. Liu, *Chem. Commun.* **2016**, 52, 11000–11003.



Esquema 4.32

Por otra parte, Liu y col. describieron la síntesis de las estructuras policíclicas condensadas **XIII** a partir de los sustratos **XII** (Esquema 4.33). La reacción implicaría la migración totalmente selectiva del átomo de azufre, no habiéndose observado productos procedentes de la migración 1,2 de hidruro o del resto $-\text{NCO}_2\text{Me}$. Además, cuando la reacción se llevó a cabo en presencia de *N*-óxidos de piridina, fue posible obtener las cetonas **XIV**.¹⁷⁴

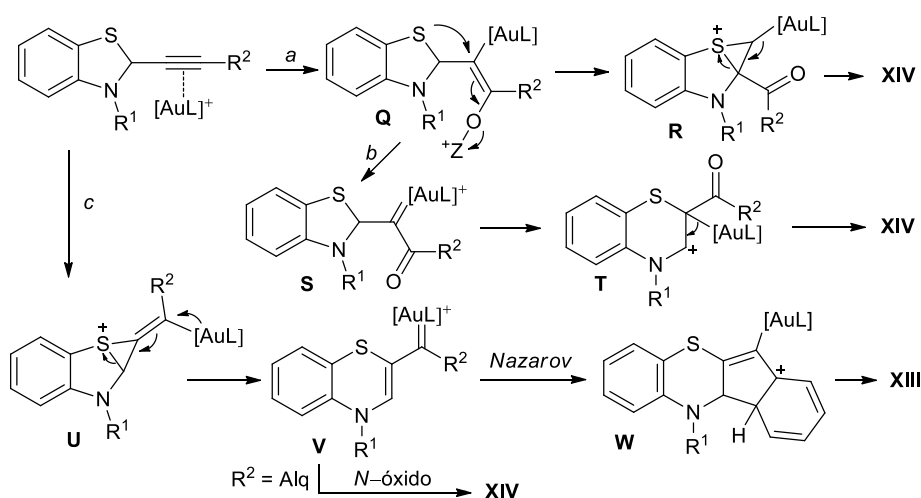


$\text{R}^1 = \text{Me, } i\text{-Pr, Bn} \quad \text{R}^2 = \text{Ph, 4-FC}_6\text{H}_5, 4\text{-ClC}_6\text{H}_5, 4\text{-CO}_2\text{MeC}_6\text{H}_5, 4\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_5, 2\text{-Th, Cy, } c\text{-C}_6\text{H}_9$

Esquema 4.33

¹⁷⁴ M. Chen, N. Sun, W. Xu, J. Zhao, G. Wang, Y. Liu, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 18571–18575.

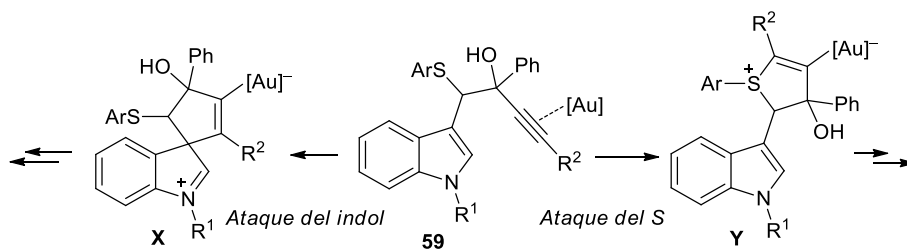
Los autores proponen que la formación de los productos **XIII** y **XIV** podría tener lugar a través de los mecanismos que se recogen en el Esquema 4.34. Las vías *a* y *b* explican la formación de **XIV** e implicarían el ataque inicial del *N*-óxido al alquino de manera regioselectiva en posición β para dar lugar al intermedio vinílico de oro **Q**. El ataque nucleofílico del átomo de azufre conduciría al intermedio de tres centros **R** que, por apertura del anillo, daría lugar a **XIV**. Alternativamente, a partir de **Q** se podría plantear la generación del α -oxocarbenoide **S** (vía *b*), el cual podría experimentar una expansión del anillo hasta **T**, el cual por desmetalación conduciría también a **XIV**. Por su parte, si tiene lugar la migración antes que la oxidación, el camino *c* implicaría la oxidación del intermedio carbénico **V** generado a partir del intermedio de tres centros **U**. Por otro lado, en ausencia de oxidante externo el intermedio **V** que posee un sustituyente arílico ($R^2 = \text{Ar}$), experimentaría una ciclación tipo Nazarov conduciendo a los productos **XIII** a través de **W** (Esquema 4.34).



Esquema 4.34

4.3.2 Objetivo

En este último apartado de la Tesis nos propusimos como objetivo estudiar la reactividad de los alquinoles **59** frente a catalizadores de oro. El estudio de estos sustratos presenta interés ya que, en principio y dados los precedentes bibliográficos, tanto el resto indólico como el tioéter podrían evolucionar mediante una ciclación *5-endo-dig* hasta los intermedios **X** o **Y**, respectivamente, a partir de los cuales se podrían desencadenar distintas transformaciones en cascada (Esquema 4.35).



Esquema 4.35

4.3.3 Discusión de Resultados

4.3.3.1 Síntesis de alquinoles propargílicos α -ariltioalquilfuncionalizados 59

Los alquinoles α -ariltioalquilfuncionalizados **59** se prepararon de manera análoga a los alquinoles bisindolilmetil funcionalizados **53**, es decir, por reacción de la correspondiente α -indolilcetona **28** con bromuro de etinil magnesio, o diferentes acetiluros de litio, a baja temperatura (Tabla 4.5). De esta manera se sintetizaron los alquinoles terminales e internos **59a-e** con un resto de *N*-metilindol (entradas 1 y 4) o 1,2-dimetilindol (entradas 2, 3 y 5) en su estructura, con rendimientos moderados. Estos alquinoles fueron obtenidos en todos los casos como mezclas ~1:1 de diastereoisómeros.

Tabla 4.5 Síntesis de los alquinoles terminales α -indolil- α -ariltioalquilfuncionalizados 59^a

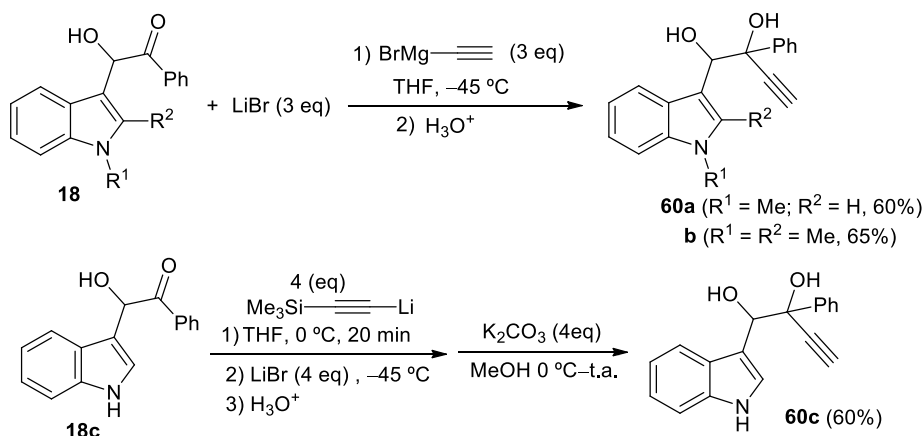
Entrada	Alquinoles	R ¹	R ²	R ³	Ar	Rto (%) ^b
1	59a	Me	H	H	<i>p</i> -MeC ₆ H ₄	50
2	59b	Me	Me	H	<i>p</i> -MeC ₆ H ₄	55
3	59c	Me	Me	H	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄	60
4	59d	Me	H	Ph	<i>p</i> -MeC ₆ H ₄	35
5	59e	Me	Me	Bu	<i>p</i> -MeC ₆ H ₄	40

^aCondiciones de reacción: **28** (1 eq), bromuro de etinilmagnesio o acetiluro de litio (1,1 eq), THF, -45 °C a t.a.

^bRendimiento referido al correspondiente producto de partida **28**.

4.3.3.2 Síntesis de los indol-3-il-1,2-dioles 60

Por otra parte, la síntesis de los 1,2-dioles **60** se llevó a cabo por reacción de las correspondientes aciloínas **18** con bromuro de etinilmagnesio a baja temperatura y en presencia de LiBr. De esta manera se sintetizaron los dioles **60a,b** (Esquema 4.36). La síntesis del diol **60c** se realizó por tratamiento de la aciloína **18c** con cuatro equivalentes de trimetilsilil acetiluro de litio, en presencia de LiBr. A continuación, la desprotección del grupo trimetilsililo con carbonato sódico y metanol permitió la obtención del diol con triple enlace terminal **60c** con un 60% de rendimiento referido a la aciloína de partida (Esquema 4.36).



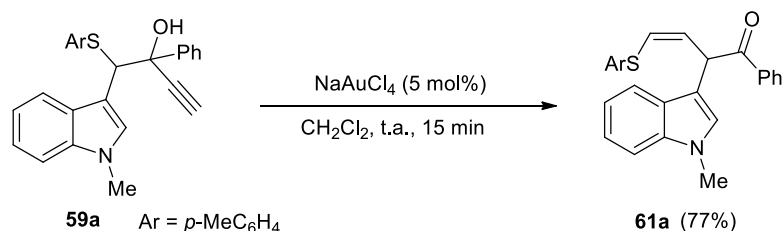
Esquema 4.36

4.3.3.3 Estudio de la reactividad de los alquinoles propargílicos α -tioalquil funcionalizados 59

Para abordar el objetivo propuesto se comenzó evaluando la reactividad del alquino **59d**, que posee un sustituyente fenilo en la posición terminal del triple enlace, en presencia de NaAuCl_4 como catalizador y CH_2Cl_2 como disolvente. Bajo dichas condiciones se observó la formación de una mezcla de productos que no pudieron ser identificados. Asimismo, en la reacción del alquino **59e** que presenta un sustituyente alquilo en la posición terminal del alquino, bajo las mismas condiciones, no se observó evolución alguna del producto de partida.

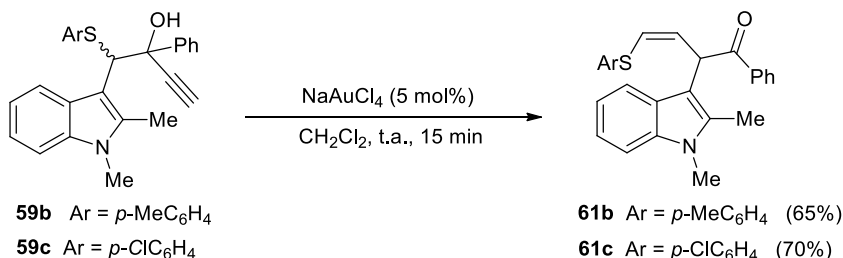
A continuación, se decidió evaluar la reactividad de los correspondientes alquinoles terminales, para lo que se eligió como modelo el alquino **59a**. Sorprendentemente, su reacción en presencia del catalizador de Au(III) condujo

selectivamente a la formación de un nuevo producto **61a** como único isómero geométrico (*Z*) que no poseía estructura de carbazol, y que fue aislado con un 77% de rendimiento (Esquema 4.37).



Esquema 4.37

Además, los sustratos **59b** y **59c**, en los que el esqueleto indólico presenta sustituyentes metilo en las posiciones 1 y 2, y el sustituyente en posición *para* del resto ariltio es un metilo o un átomo de cloro, dieron lugar a los productos **61b** y **61c**, análogos a **61a**, con un 65% y un 70% de rendimiento, respectivamente (Esquema 4.38). Hay que destacar que los productos obtenidos, **61a-c**, presentan un doble enlace en su estructura con estereoquímica (*Z*), que fue determinada por análisis por ¹H-RMN.

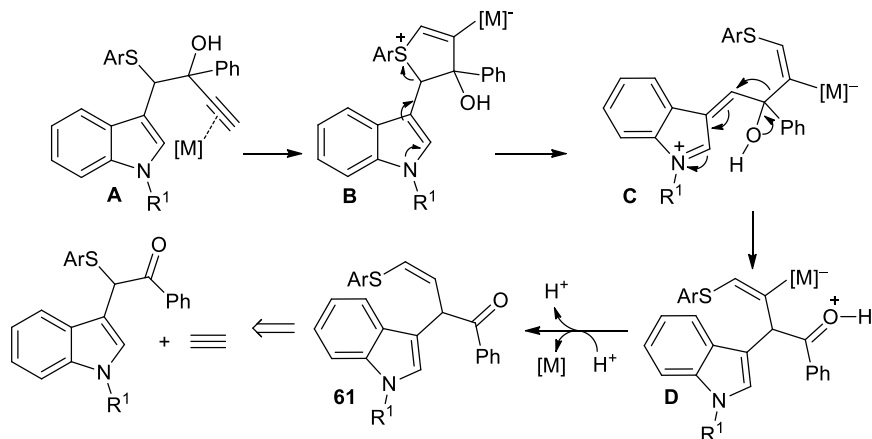


Esquema 4.38

Animados por estos resultados previos decidimos ensayar el efecto que tendría el empleo de otros catalizadores en esta nueva transformación. Sin embargo, la reacción de un único diastereoisómero del alquinoles terminal **59c**, en presencia de diferentes catalizadores (5 mol%), tales como Ph₃PhAuNTf₂, Cu(OTf)₂, I₂ o DNBSA, condujo únicamente a mezclas (~1,3–1,5 / 1) de los dos diastereoisómeros del producto de partida **59c**, sin que tuviera lugar ninguna transformación adicional. Estos resultados parecen indicar el papel determinante que juega el complejo metálico de oro(III) en el transcurso de la reacción.

4.3.3.4 Propuesta mecanística

El mecanismo de reacción que da explicación a esta nueva transformación se propone en el Esquema 4.39. En primer lugar, se produciría una ciclación *5-endo-dig* iniciada por el ataque nucleofílico del tioéter al alquino **A**, previamente activado por el catalizador de oro. A continuación, en el intermedio **B** así generado, se produciría la apertura del anillo de cinco eslabones asistida por el núcleo indólico hasta el intermedio indoleniminio **C**. La existencia de intermedios análogos a **C** había sido previamente propuesta por Antilla y col. en estudios sobre la transposición pinacolínica de 1,2-indolildioles para acceder a indolilcetonas (pág. 69, Capítulo 2).¹⁰⁷ Posteriormente, y de manera análoga a lo propuesto por estos autores, se produciría una migración 1,2 del resto alquenilo al C-4 del catión iminio intermedio para generar **D**. Una protodesmetalación final conduciría a las olefinas **61** con estereoquímica *Z*. Cabe señalar que esta migración se produce de manera totalmente selectiva, no habiéndose observado productos de una posible migración competitiva del resto arílico o del hidruro. La transformación global puede entenderse como una inserción formal de acetileno en el enlace C–S de las α -indolilcetonas **28** cuya síntesis fue descrita en el Capítulo 2 de esta Memoria (Esquema 4.39).

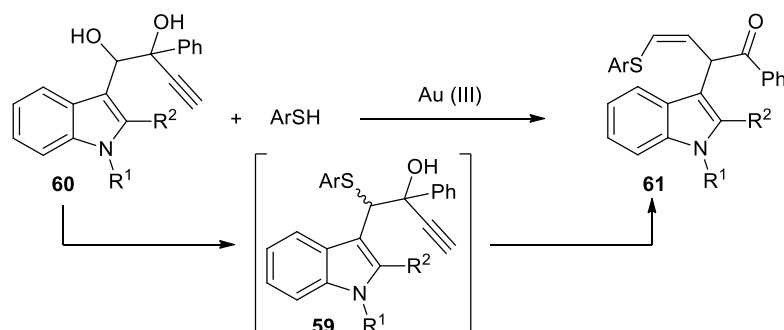


Esquema 4.39

4.3.3.5 Reacción de los 1,2-dioles propargílicos **60** y tiofenoles catalizada por complejos de Au(III)

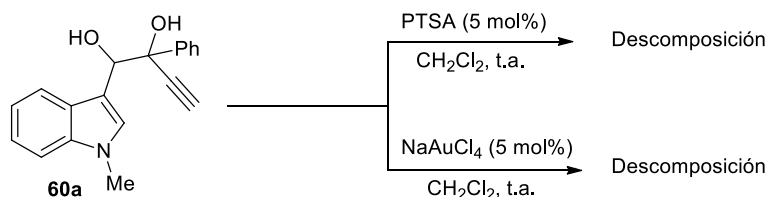
Basándonos en nuestra experiencia en el estudio de las indol-3-il α -aciloínas (Capítulo 2) pensamos que los dioles **60**, cuyas posiciones 1 y 2 están

diferentemente activadas frente al ataque de nucleófilos, podrían comportarse como sustratos de partida adecuados para llevar a cabo la transformación descrita en el apartado anterior manera más directa. Si primero tuviera lugar una reacción de S_N directa del tiofenol sobre la posición 1 del diol, activada por el anillo indólico, se podrían generar los mismos alquinoles **59** descritos anteriormente. Una posterior activación del triple enlace por el catalizador de oro podría desencadenar la reacción en cascada que conduce a la formación de las cetonas **61** (Esquema 4.40).



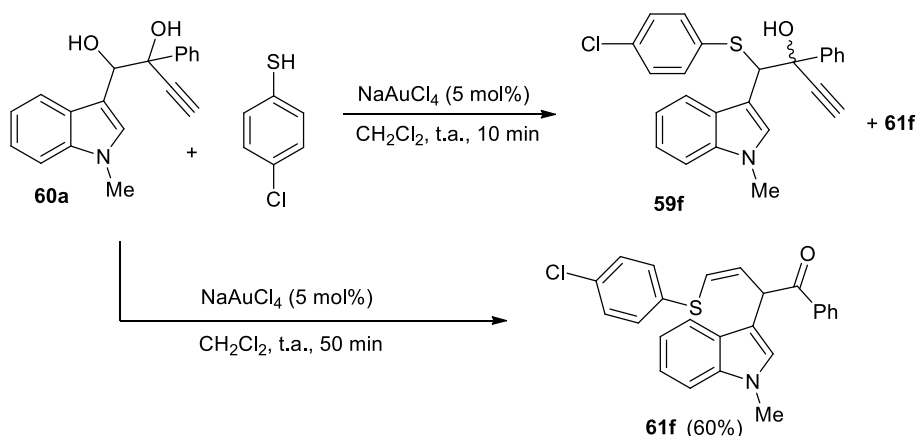
Esquema 4.40

A pesar de ser conocido que los 1,2-dioles dan lugar a reacciones de transposición en medio ácido (transposición pinacolínica), y que recientemente Antilla y col describieron esta reacción para 1,2-indolildioles (pág. 69, Capítulo 2),¹⁰⁷ nosotros pensamos que estos dioles **60** en presencia de un nucleófilo externo podrían evolucionar de manera diferente, inhibiéndose la transposición. Con esta idea en mente, en primer lugar, evaluamos la reactividad del 1,2-diol **60a** en medio ácido. Así, su evolución en presencia de PTSA, diclorometano como disolvente y ausencia de nucleófilo externo, únicamente condujo a la descomposición del producto de partida. Un resultado análogo se observó cuando la reacción se llevó a cabo en presencia de NaAuCl_4 como catalizador (Esquema 4.41).



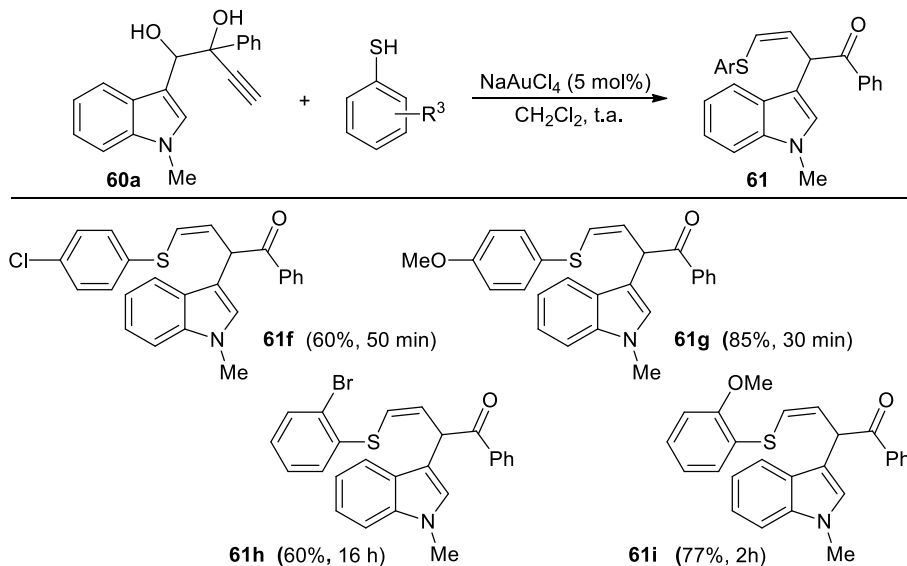
Esquema 4.41

A continuación, decidimos enfrentar **60a** con *p*-clorotiofenol (Esquema 4.42). Esta reacción, bajo catálisis con NaAuCl₄, en CH₂Cl₂ y tiempos cortos (10 min), condujo a una mezcla ~2:1 de **59f**:**61f**, lo que parece indicar que el primer paso de la reacción es la S_N directa del hidroxilo activado por el indol. La misma reacción, tras 50 min, condujo al producto **61f** con buen rendimiento, observándose únicamente la formación del isómero *Z* en el crudo de reacción. Sin embargo, los intentos para llevar a cabo su purificación cromatográfica condujeron a la isomerización parcial del doble enlace permitiendo aislar **61f** como una mezcla ~7:1 de isómeros *Z*/*E*.



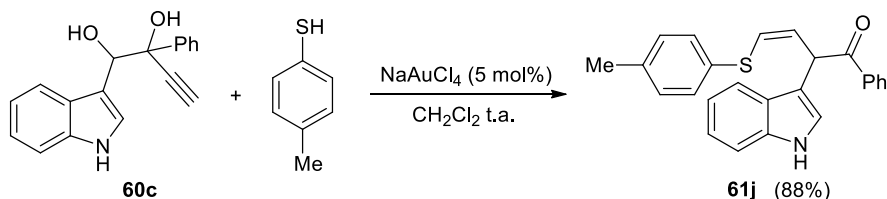
Esquema 4.42

Después pasamos a estudiar el alcance de la reacción respecto del tiofenol empleado como nucleófilo (Esquema 4.43). Para ello se hizo reaccionar el diol **60a**, bajo las condiciones de reacción empleadas hasta el momento, con una variedad de tiofenoles comerciales. En general se observó que la reacción conduce a buenos resultados cuando se emplean tiofenoles que poseen sustituyentes tanto electrón-dadores como atractores en posición *para* del anillo aromático dando lugar a las α -indolil- α -alquenilacetofenonas **61** con buenos rendimientos. De igual manera se demostró que el impedimento estérico de tiofenoles *orto*-sustituídos con sustituyentes tanto electrón-dadores como atractores no juega un papel determinante en la reacción. Sin embargo, los efectos electrónicos sobre esta posición parecen ser más relevantes. Y así, para obtener la α -indolil- α -alquenilcetona **61h** fueron necesarias 16 h de reacción. Por el contrario, cuando se evaluaron el 2-mercaptobenzotiazol, el ácido tiosalicílico, o el triisopropilsilanotiol, únicamente se observó descomposición de la mezcla de reacción.



Esquema 4.43

La reacción también conduce a buenos resultados cuando el diol posee en su estructura un *NH*-indol. De esta manera, la reacción de **60c** con 4-metiltiofenol, en presencia del catalizador de oro, permitió aislar el producto **61j** de manera selectiva y con muy buen rendimiento (Esquema 4.44).

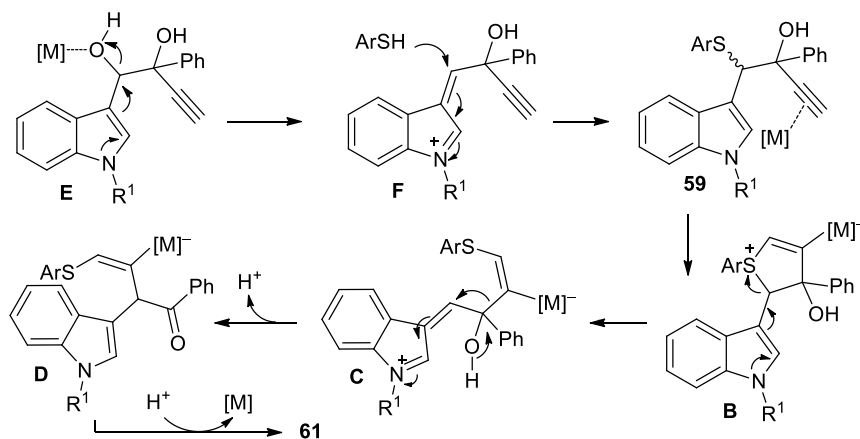


Esquema 4.44

4.3.3.6 Propuesta mecanística

El mecanismo propuesto para este proceso implica la existencia de dos ciclos catalíticos (Esquema 4.45). Como bien anticipamos, primero tendría lugar una reacción de S_N directa que se iniciaría por la coordinación del catalizador de oro al grupo hidroxilo más activado del diol **E**, para dar lugar al catión indoleniminio **F**. El ataque nucleofílico del tiofenol a este intermedio daría lugar al alquinoles α -tiometilfuncionalizado **59**, a partir del cual la reacción trascorriría de manera análoga a lo explicado en el Esquema 4.39. Una ciclación 5-*endo-dig* conduciría

a **B**, que por apertura del ciclo de cinco asistida por el indol daría lugar al intermedio indoleniminio **C** donde una migración selectiva 1,2 del resto vinílico daría lugar a los productos **61** tras protodesmetalación final.



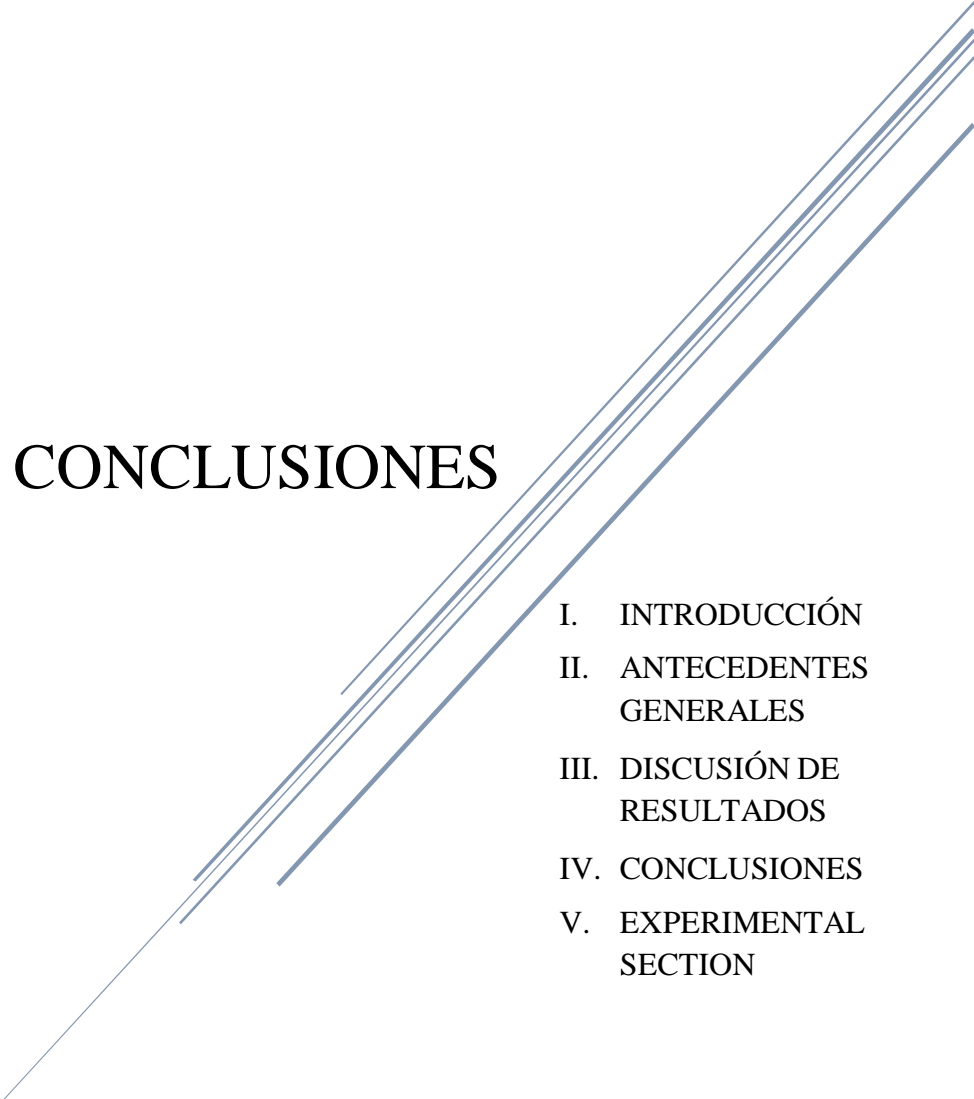
Esquema 4.45

4.4 Conclusiones

Para finalizar este último capítulo de la Memoria se puede concluir que, por una parte, se ha puesto a punto una nueva metodología para la obtención de 1-indolilcarbazoles a partir de alquinoles α -bisindolilmetil sustituidos catalizada por complejos de $Au(III)$. La transformación se inicia mediante una ciclación 5-*endo* que conduce a un intermedio espiránico sobre el que tiene lugar, de manera totalmente selectiva, la migración del resto indolilmetilo con preferencia al resto alquenilo. Por otra parte, resultados preliminares indican que la correspondiente ciclación electrofílica mediada por cationes yodonio sobre algunos de los alquinoles anteriores da lugar a 1-indolil-3-yodocarbazoles, demostrándose la similitud de algunos procesos mediados por I^+ comparados con los mismos procesos catalizados por complejos de Au .

Por último, al tratar alquinoles propargílicos α -ariltiometil funcionalizados en presencia de complejos de $Au(III)$ se ha encontrado una nueva reactividad que ha permitido aislar α -indolil- α -alquenil cetonas. La reacción se inicia por ataque del átomo de S sobre el triple enlace activado e implica una transposición pinacolínica sobre el intermedio resultante de la apertura, inducida por el núcleo indólico, del dihidrotiopeno resultante de la ciclación 5-*endo* inicial. Además, se ha demostrado que se puede acceder a los mismos productos por reacción directa de α -indolil glicoles y tiofenoles, por concatenación de dos procesos catalíticos catalizados por $Au(III)$.

IV. CONCLUSIONES

- 
- I. INTRODUCCIÓN
 - II. ANTECEDENTES
GENERALES
 - III. DISCUSIÓN DE
RESULTADOS
 - IV. CONCLUSIONES
 - V. EXPERIMENTAL
SECTION

- Se ha estudiado la reacción de sustitución nucleofílica directa de alcoholes con indoles en su versión intramolecular, en presencia de PTSA como catalizador. Esta metodología ha permitido acceder a una amplia variedad de estructuras policíclicas fusionadas basadas en el esqueleto indólico, tales como benzociclopenta[*b*]indoles, dihidro-5*H*-benzo[*b*]carbazoles y dihidroindolo[1,2-*b*]isoquinolinas, con buenos rendimientos y de una manera sencilla. Algunos de estos compuestos han mostrado una actividad biológica prometedora en ensayos realizados por la farmacéutica Lilly en el marco del programa OIDD.

- Se ha puesto a punto un nuevo método para la síntesis de una amplia variedad de α -indolilcetonas funcionalizadas adicionalmente en posición α con una gran variedad de sustituyentes que incluyen tanto grupos carbonados (arilos, heteroarilos y compuestos 1,3-dicarbonílicos), como heteroatómicos. Esta estrategia, que ha demostrado por primera vez el potencial de las α -indolil aciloínas como agentes alquilantes en procesos de S_N directa, ha permitido obtener las α -indolilcetonas α -funcionalizadas con buenos rendimientos y en condiciones suaves de reacción. Se ha demostrado también la utilidad sintética de algunas de los compuestos obtenidos empleándolos como productos de partida en la preparación de otros derivados indólicos con potencial actividad biológica como son triptofoles y furanilindoles.

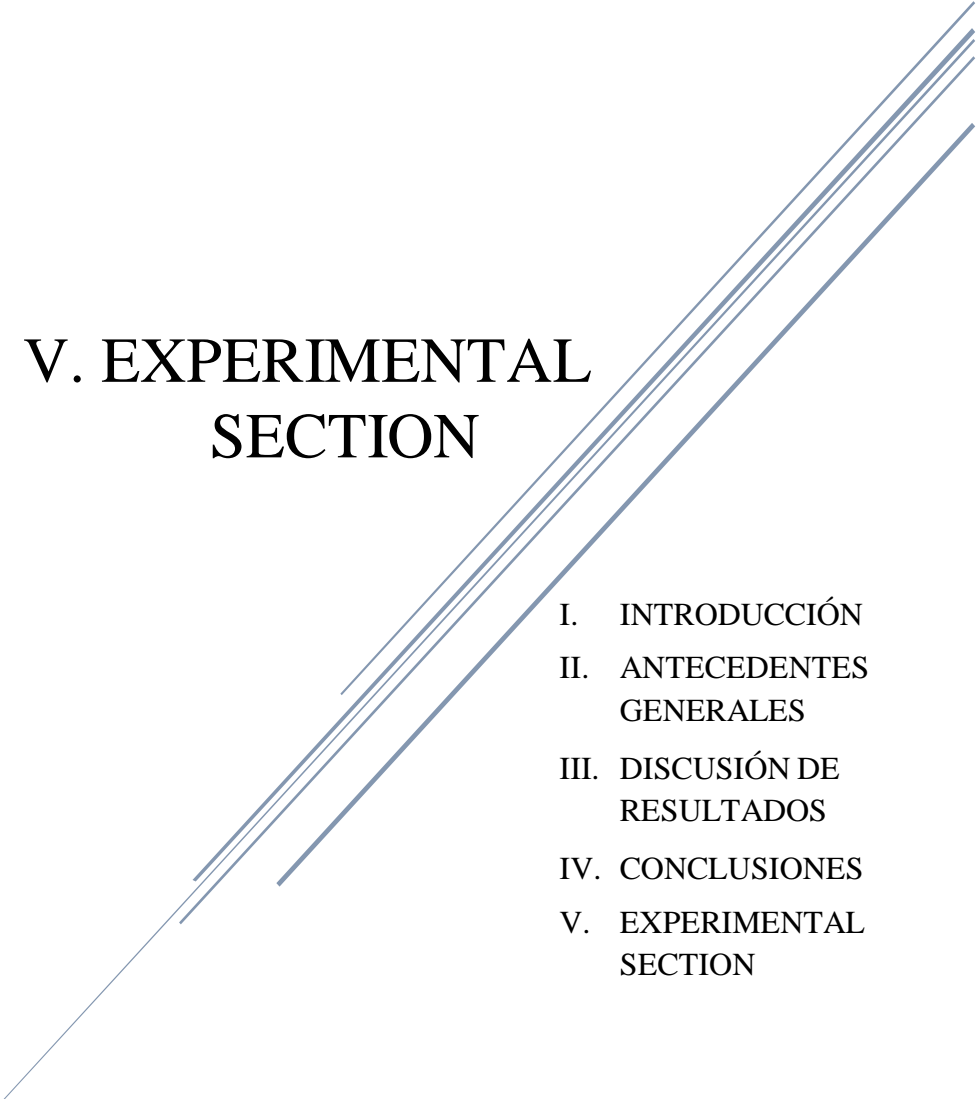
- Se ha desarrollado una nueva metodología para la obtención de 11-arilbenzo[*b*]carbazoles y benzo[*b*]carbazoles 6,11-disustituídos, mediante la reacción de indoles 2,3-no sustituídos con acetales de benzaldehído *o*-hidroxialquil funcionalizados, catalizada por un ácido de Brønsted. Los sustratos de partida son comerciales o fácilmente accesibles y, además, esta estrategia también fue extendida a la síntesis de heteroarilbenzo[*b*]carbazoles. El proceso, que transcurre de manera suave a temperatura ambiente, con buenos rendimientos, y con la generación de agua y etanol como únicos subproductos de la reacción, implica formalmente dos reacciones de tipo Friedel–Crafts consecutivas y selectivas entre los C-2 y C-3 del indol con un bis(electrófilo) que posee un alcohol y un acetal como grupos aceptores.

- Se ha estudiado la reactividad alquinoles α -bis(indolil)metil sustituídos en presencia de complejos de oro(III). En este contexto hemos puesto a punto una nueva metodología que permite la obtención de 1-indolilcarbazoles, derivados carbazólicos sin precedentes en la literatura, de manera totalmente

regioselectiva y con buenos rendimientos. Los alquinoles de partida se preparan fácil y eficientemente haciendo uso de una ruta sintética que hemos descrito en el capítulo 2, en el contexto de la síntesis de las α -indolilcetonas. Además, se ha ensayado la ciclación electrofílica de dichos sustratos en presencia de cationes yodonio. Los resultados preliminares de este estudio permiten afirmar que existen algunas similitudes entre la yodociclación y la ciclación catalizada por oro(III). Se han podido aislar algunos 1-indolil-3-yodocarbazoles, los cuales presentan la potencialidad de una posterior funcionalización a través del átomo de yodo.

- Por último, se ha ensayado la reactividad de alquinoles propargílicos α -ariltiometil funcionalizados frente a complejos de Au(III). Esta novedosa reacción, que conduce a la formación de α -indolil- α -alquenil cetonas, se iniciaría por ataque del átomo de azufre sobre el triple enlace activado en lugar de por un ataque del resto indólico. Además, el proceso también implica una transposición pinacolínica selectiva y, aún más interesante, también se ha demostrado que se puede acceder a los mismos productos por reacción directa de α -indolil glicoles y tiofenoles, por concatenación de dos procesos catalizados por el mismo complejo de Au(III).

V. EXPERIMENTAL SECTION

- 
- I. INTRODUCCIÓN
 - II. ANTECEDENTES
GENERALES
 - III. DISCUSIÓN DE
RESULTADOS
 - IV. CONCLUSIONES
 - V. EXPERIMENTAL
SECTION

0. GENERAL INFORMATION

STARTING REAGENTS

All common reagents were obtained from commercial suppliers and used without any further purification.

SOLVENTS

Solvents were obtained from commercial suppliers and dried by standard methods. Hexane and ethyl acetate were purchased as extra-pure-grade reagents and used as received.

CHROMATOGRAPHY

TLC was performed on aluminum-backed plates coated with silica gel 60 with F254 indicator; the chromatograms were visualized under ultraviolet light and/or by staining with a Ce/Mo reagent and subsequent heating. R_f values are reported on silica gel. Flash column chromatography was carried out on silica gel 60, 230–240 mesh. Deactivated silica gel was obtained by stirring with an aqueous K_2HPO_4 solution for 3 h and subsequent filtration and drying at 140 °C for 3 days.

INSTRUMENTAL TECHNIQUES

Nuclear Magnetic Resonance: NMR spectra were measured on Varian Mercury-Plus 300 MHz and Varian Inova-400 MHz spectrometers. 1H NMR: splitting pattern abbreviations are: s, singlet; bs, broad singlet; d, doublet; ad, apparent doublet; t, triplet; at, apparent triplet; dd, double doublet; ddd, double doublet of doublets; dt, doublet of triplets; ddt, double doublet of triplet; td, triple doublet; tt, triple triplet; m, multiplet; the chemical shifts are reported in ppm using residual solvent peak as reference. ^{13}C NMR spectra were recorded at 75.4 MHz or 100.6 MHz using broadband proton decoupling and chemical shifts are reported in ppm using residual solvent peaks as reference ($CDCl_3$, δ 77.16) and the multiplicities were determined by DEPT experiments.

Mass spectrometry: High resolution mass spectra (HRMS) were recorded on a Micromass Autospec spectrometer using EI at 70eV. GC-MS and low resolution mass spectra (LRMS) measurements were recorded on an Agilent 6890N/5973 Network GC System, equipped with a HP-5MS column.

X Ray Diffraction: Single Crystal X Ray Diffractometer Bruker

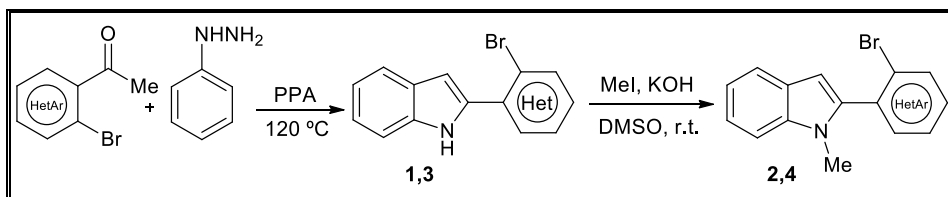
Melting points: Measured on Gallenkamp apparatus using open capillary tubes and are uncorrected.

1. SYNTHESIS OF FUSED POLYCYCLIC INDOLES

1.1 Preparation of Starting Materials

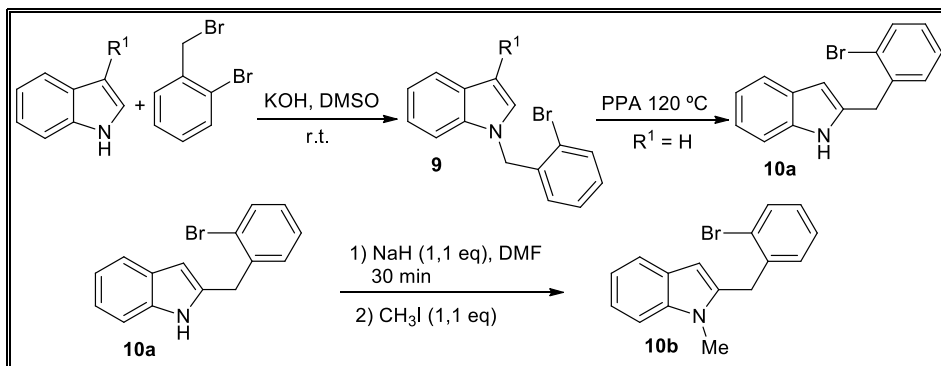
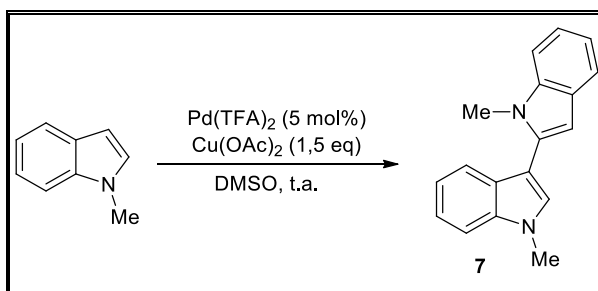
1.1.1 Synthesis of Indole Derivatives 1-4

Indoles **1** and **3** were prepared by Fisher indolization.⁸⁸ Indoles **2** and **4** were prepared by *N*-methylation of indoles **1** and **3**.⁸⁹



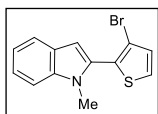
1.1.2 Synthesis of Indole Derivatives 7, 9, 10

1,1'-Dimethyl-1*H*,1'*H*-2,3'-biindole **7** was prepared by oxidative homocoupling of *N*-methylindole.⁹⁰ 2-Bromobenzylindoles **9a** y **9b** were prepared by *N*-benzylation,⁸⁹ followed by benzyl migration⁹¹ for **9a** (and a subsequent *N*-methylation for **10a**). Data of **1**, **2**, **3**, **7**, **9a**, and **10** are in agreement with those previously reported.⁸⁸⁻⁹¹



Data for **4**, **9b** and **10b** are shown below.

2-(3-Bromothiophen-2-yl)-1-methyl-1H-indole (4).



Yellow foam; yield = 55%; R_f = 0.23 (hexane/EtOAc, 30:1).

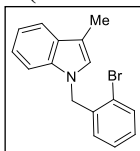
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 3.75 (s, 3H), 6.77 (s, 1H), 7.16–7.26 (m, 2H), 7.33–7.45 (m, 3H), 7.73 (dd, J = 7.9, 0.9 Hz, 1H).

^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 31.1 (CH_3), 105.2 (CH), 109.8 (CH), 112.4 (C), 120.1 (CH), 121.0 (CH), 122.5 (CH), 127.5 (CH), 129.4 (C), 130.8 (C), 130.9 (CH), 138.1 (C).

LRMS (70 eV, EI) m/z (%) 293 [$(\text{M}+2)^+$, 98], 291 (M^+ , 100).

HRMS (EI^+) calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{BrNS}$, 290.9717; found 290.9719.

1-(2-Bromobenzyl)-3-methyl-1H-indole (9b).



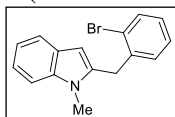
White solid; yield = 80%; m.p. 56–58 °C.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 2.39 (s, 3H), 5.34 (s, 2H), 6.56 (dd, J = 5.6, 3.8 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 7.11–7.22 (m, 5H), 7.59–7.65 (m, 2H).

^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 9.8 (CH_3), 50.0 (CH_2), 109.6 (CH), 111.4 (C), 119.1 (CH), 119.2 (CH), 122.0 (CH), 122.2 (C), 126.0 (CH), 127.9 (CH), 128.2 (CH), 129.02 (C), 129.04 (CH), 132.8 (CH), 136.7 (C), 137.1 (C).

HRMS (EI^+) calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{BrN}$, 299.0310; found 299.0312.

2-(2-Bromobenzyl)-1-methyl-1H-indole (10b).



Brown solid; yield = 60%; m.p. 110–112 °C.

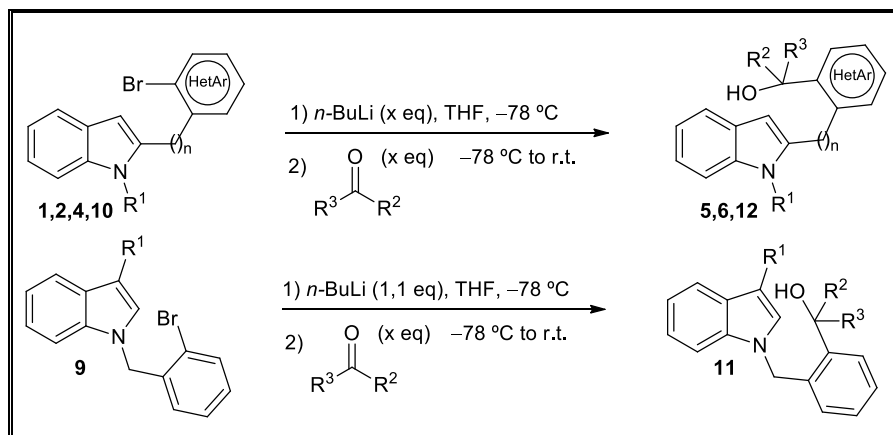
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 3.61 (s, 3H), 4.27 (s, 2H), 6.29 (s, 1H), 7.01 (dd, J = 7.4, 1.5 Hz, 1H), 7.12–7.17 (m, 2H), 7.20–7.26 (m, 2H), 7.33 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.65 (dd, J = 7.8, 1.3 Hz, 1H).

^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 29.8 (CH_3), 33.6 (CH_2), 101.7 (CH), 109.1 (CH), 119.5 (CH), 120.2 (CH), 121.1 (CH), 124.5 (C), 127.8 (CH), 127.9 (C), 128.3 (CH), 130.4 (CH), 132.8 (CH), 137.7 (C), 137.9 (C), 138.1 (C).

LRMS (70 eV, EI) m/z (%) 301 [$(\text{M}+2)^+$, 99], 299 (M^+ , 100).

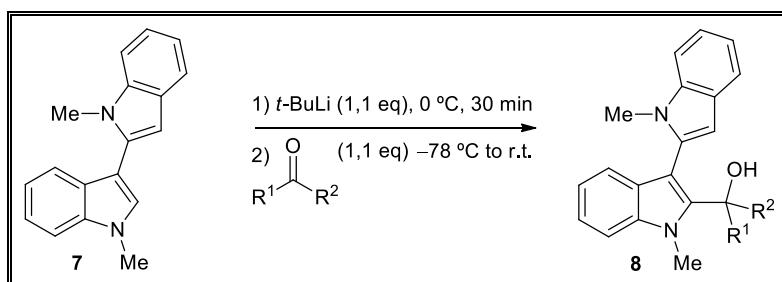
HRMS (EI^+) calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{BrN}$, 299.0310; found 299.0309.

1.1.3 Synthesis of Alcohol Derivatives 5, 6, 11, and 12



General Procedure: To a solution of the corresponding starting indole **1**, **2**, **4**, **9**, **10** (1 mmol) in THF (2 ml) at -78°C , was added *n*-BuLi [for **2**, **4**, **9** and **10**: (0.68 ml, 1.1 mmol, 1.6 M in hexanes); for **1** and **10a**: (1.36 ml, 2.2 mmol 1.6M in hexanes). The solution was stirred at -78°C for 20 min and subsequently the appropriate aldehyde or ketone was added. The resulting mixture was warmed to room temperature and stirred until the corresponding indole was consumed as determined by TLC or GC–MS. The reaction was quenched with a saturated NH_4Cl aqueous solution and extracted with Et_2O (3×10 ml). The combined organic layers were dried over anhydrous Na_2SO_4 and concentrated at reduced pressure. The residue was purified by flash silica gel column chromatography using mixtures of hexane and EtOAc as eluents to obtain the corresponding alcohols **5**, **6**, **11**, and **12**. In some cases, the synthesized alcohols were not characterized due to the presence of impurities after the column chromatography. So, in these cases the products obtained after the column chromatography were directly used in the cyclization step.

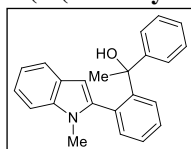
1.1.4 Synthesis of Alcohol Derivatives 8



General Procedure: To a solution of the corresponding starting indole **7** (260,1 mg, 1 mmol) in THF (5 ml) at -78°C , was added *t*-BuLi (0.65 ml, 1.1 mmol, 1.7 M in pentane). The solution was stirred at 0°C for 30 min. Then the appropriate ketone was added at -78°C . The resulting mixture was warmed to room temperature and stirred until the corresponding indole was consumed as determined by TLC or GC–MS. The reaction was quenched with a saturated NH_4Cl aqueous solution and extracted with Et_2O (3×10 ml). The combined organic layers were dried over anhydrous Na_2SO_4 and concentrated at reduced pressure. The residue was purified by flash silica gel column chromatography using mixtures of hexane and EtOAc as eluents to obtain the corresponding alcohols **8**.

Data for **5**, **6**, **8**, **11** and **12**

1-(2-(1-Methyl-1*H*-indol-2-yl)phenyl)-1-phenylethanol (**5a**).



White foam; yield = 64%; ^1H and ^{13}C NMR were consistent with the formation of rotamers in a $\sim 2:1$ ratio, designed as M (major rotamer) and m (minor rotamer).

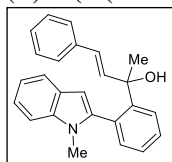
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 1.89 (s, 3H, M), 1.95 (s, 3H, m), 2.54 (s, 3H, M), 2.65 (s, 1H, m), 3.32 (s, 3H, m), 4.11 (s, 1H, M), 5.63 (s, 1H, m), 6.49 (s, 1H, M), 6.87–6.93 (m, 3H), 7.07–7.31 (m, 14H), 7.35–7.58 (m, 6H), 7.66 (d, J = 7.7 Hz, 1H, M), 7.84–7.87 (m, 2H, M + m).

^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 29.4 (CH_3 , M), 30.5 (CH_3 , m), 31.2 (CH_3 , M), 31.9 (CH_3 , m), 77.1 (C, M), 77.3 (C, m), 101.7 (CH, M), 103.0 (CH, m), 109.6 ($2 \times$ CH, M + m), 119.7 (CH, m), 120.0 (CH, M), 120.5 (CH, M), 120.6 (CH, m), 121.7 (CH, m), 121.9 (CH, M), 124.9 ($2 \times$ CH, M), 125.4 ($2 \times$ CH, m), 126.27 (CH, M), 126.32 (CH, M), 126.82 (CH, m), 126.84 (CH, m), 127.0 (CH, M), 127.2 ($2 \times$ C, M + m), 127.4 (CH, m), 127.9 ($2 \times$ CH, M), 128.0 ($2 \times$ CH, m), 128.5 (CH, m), 129.0 (CH, M), 130.7 (C, m), 131.3 (C, M), 133.4 ($2 \times$ C, M + m), 136.6 (C, M), 136.9 (C, m), 139.4 (C, m), 139.6 (C, M), 147.5 (C, m), 147.7 (C, M), 148.5 (C, M), 149.8 (C, m).

LRMS (70 eV, EI) m/z (%) 327 (M^+ , 100).

HRMS (EI^+) calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{NO}$, 327.1623; found 327.1626.

(*E*)-2-(2-(1-Methyl-1*H*-indol-2-yl)phenyl)-4-phenylbut-3-en-2-ol (**5f**).



Yellow foam; yield = 62%; R_f = 0.20 (hexane/EtOAc, 7:1); ^1H and ^{13}C NMR were consistent with the formation of rotamers in a $\sim 1:1$ ratio.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 1.75 (s, 3H), 1.81 (s, 3H), 2.43 (s, 1H), 3.27 (s, 3H), 3.35 (s, 1H), 3.38 (s, 3H), 6.03–6.11 (m, 1H), 6.27–6.37 (m, 3H), 6.48–6.58 (m, 2H), 6.75–6.81 (m, 1H), 7.03–7.14 (m, 4H), 7.18–7.29 (m, 11H), 7.35–7.60 (m, 6H), 7.66–7.71 (m, 2H), 7.76–7.79 (m, 1H), 7.88–7.90 (m, 1H).

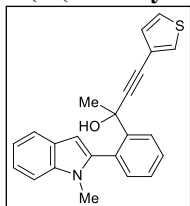
^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 28.9 (CH_3), 30.6 ($2 \times$ CH_3), 31.3 (CH_3), 75.4 (C), 75.6 (C), 101.7 (CH), 102.4 (CH), 109.7 (CH), 109.8 (CH), 119.8 (CH), 120.1 (CH), 120.4 (CH), 120.5 (CH), 121.75 (CH), 121.82 (CH), 126.2 (CH), 126.47 ($4 \times$ CH), 126.51 (CH), 126.6 (CH), 126.9 (CH), 127.41 (CH), 127.46 (C), 127.50 (CH), 127.56 (C), 127.7

(CH), 128.35 (CH), 128.45 (2 × CH), 128.52 (2 × CH), 129.1 (CH), 129.2 (CH), 130.2 (C), 131.0 (C), 132.9 (CH), 133.2 (CH), 136.2 (CH), 136.6 (2 × C), 136.9 (CH), 137.0 (C), 137.1 (C), 140.3 (C), 140.5 (C), 146.6 (C), 147.3 (C).

LRMS (70 eV, EI) m/z (%) 353 (M^+ , 34), 218 (100).

HRMS (EI⁺) calcd for C₂₅H₂₃NO, 353.1780; found 353.1781.

2-(2-(1-Methyl-1H-indol-2-yl)phenyl)-4-(thiophen-3-yl)but-3-yn-2-ol (5g).



White foam; yield = 59%; ¹H and ¹³C NMR were consistent with the formation of rotamers in a ~1:1 ratio.

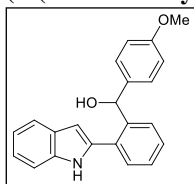
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 1.99 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 2.83 (s, 1H), 3.38 (s, 1H), 3.45 (s, 3H), 3.46 (s, 3H), 6.58 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 6.62–6.65 (m, 2H), 6.74 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.02–7.13 (m, 2H), 7.14–7.35 (m, 9H), 7.36–7.47 (m, 2H),

7.48–7.58 (m, 2H), 7.68–7.72 (m, 2H), 7.84 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 7.9 Hz, 1H). **¹³C NMR** (75.4 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 30.7 (CH₃), 30.8 (CH₃), 31.0 (CH₃), 34.0 (CH₃), 69.4 (C), 69.8 (C), 79.4 (C), 80.0 (C), 91.4 (C), 92.2 (C), 102.2 (CH), 103.1 (CH), 109.6 (CH), 109.7 (CH), 119.7 (CH), 120.0 (CH), 120.5 (CH), 120.6 (CH), 121.3 (C), 121.5 (C), 121.7 (CH), 121.9 (CH), 124.9 (CH), 125.2 (CH), 125.7 (CH), 125.8 (CH), 127.1 (CH), 127.4 (CH), 127.7 (2×C), 128.7 (CH), 128.9 (CH), 129.1 (CH), 129.2 (CH), 129.7 (CH), 129.8 (CH), 130.1 (C), 131.2 (C), 132.8 (CH), 133.2 (CH), 137.2 (2×C), 139.4 (C), 140.0 (C), 144.4 (C), 145.5 (C).

LRMS (70 eV, EI) m/z (%) 357 (M^+ , 11), 339 (100).

HRMS (EI⁺) calcd for C₂₃H₁₉NOS, 357.1187; found 357.1188.

(2-(1H-Indol-2-yl)phenyl)-(4-methoxyphenyl)methanol (5j).



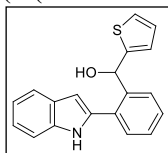
Yellow foam; yield = 49%; R_f = 0.25 (hexane/EtOAc, 4:1).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 2.69 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 6.05 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 6.62–6.65 (m, 1H), 6.84–6.91 (m, 2H), 7.11–7.25 (m, 4H), 7.28–7.42 (m, 4H), 7.61 (dd, J = 6.5, 1.0 Hz, 1H), 7.64–7.70 (m, 1H), 9.30 (s, 1H).

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 55.4 (CH₃), 73.3 (CH), 102.7 (CH), 111.2 (CH), 114.0 (2 × CH), 120.1 (CH), 120.6 (CH), 122.1 (CH), 128.0 (2 × CH), 128.29 (CH), 128.32 (CH), 128.5 (CH), 128.6 (C), 130.6 (CH), 133.3 (C), 134.8 (C), 136.5 (C), 137.4 (C), 140.4 (C), 159.1 (C).

LRMS (70 eV, EI) m/z (%) 329 (M^+ , 15), 311 (100).

HRMS (EI⁺) calcd for C₂₂H₁₉NO₂, 329.1416; found 329.1413.

(2-(1*H*-Indol-2-yl)phenyl)(thiophen-2-yl)methanol (5n).

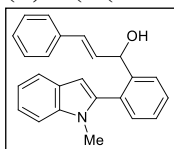
Yellow foam; yield = 51%; R_f = 0.25 (hexane/EtOAc, 4:1).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 2.90 (s, 1H), 6.27 (s, 1H), 6.54–6.64 (m, 1H), 6.76–6.87 (m, 1H), 6.93–7.01 (m, 1H), 7.12–7.44 (m, 6H), 7.53–7.62 (m, 2H), 7.66 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.87 (bs, 1H).

^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 70.1 (CH), 103.1 (CH), 111.2 (CH), 120.2 (CH), 120.7 (CH), 122.3 (CH), 125.4 (CH), 125.7 (CH), 127.0 (CH), 127.9 (CH), 128.56 (CH), 128.60 (CH + C), 130.4 (CH), 132.5 (C), 136.5 (C), 136.7 (C), 140.2 (C), 147.4 (C).

LRMS (70 eV, EI) m/z (%) 305 (M^+ , 4), 287 (100).

HRMS (EI^+) calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{NOS}$, 305.0877; found 305.0876.

(*E*)-1-(2-(1-Methyl-1*H*-indol-2-yl)phenyl)-3-phenylprop-2-en-1-ol (5o).

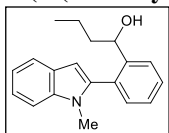
White foam; yield = 55%; R_f = 0.25 (hexane/EtOAc, 4:1).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 50 °C) δ (ppm) = 2.00 (bs, 1H), 3.45 (s, 3H), 5.44 (bs, 1H), 6.25 (m, 2H), 6.52 (s, 1H), 7.16–7.32 (m, 9H), 7.39 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.52 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 7.8 Hz, 1H).

^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 30.7 (CH_3), 72.1 (CH), 102.0 (CH), 109.7 (CH), 119.9 (CH), 120.6 (CH), 121.7 (CH), 126.6 (2 \times CH), 127.4 (CH), 127.8 (CH), 127.9 (C), 128.6 (2 \times CH), 129.5 (CH), 130.5 (CH), 131.2 (C), 131.4 (CH), 136.5 (C), 137.3 (C), 138.7 (C), 142.8 (C), two aromatic CH peaks were not observed.

LRS (70 eV, EI) m/z (%) 339 (M^+ , 19), 248 (100).

HRMS (EI^+) calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{NO}$, 339.1623; found 339.1624.

1-(2-(1-Methyl-1*H*-indol-2-yl)phenyl)butan-1-ol (5p).

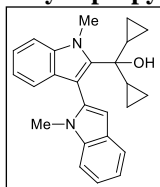
White foam; yield = 45%; R_f = 0.25 (hexane/EtOAc, 6:1).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 0.80 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.10–1.42 (m, 3H), 1.52–1.77 (m, 3H), 1.85 (bs, 1H), 3.54 (s, 3H), 4.71 (bs, 1H), 6.47 (s, 1H), 7.19 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.24–7.32 (m, 2H), 7.33–7.43 (m, 2H), 7.51 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.63–7.71 (m, 2H).

^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 14.0 (CH_3), 19.1 (CH_2), 30.7 (CH_3), 70.9 (CH), 102.6 (CH), 109.6 (CH), 119.9 (CH), 120.5 (CH), 121.6 (CH), 126.1 (CH), 127.1 (CH), 128.0 (C), 129.4 (CH), 131.0 (C), 131.4 (CH), 137.4 (C), 139.0 (C), 144.8 (C), two aliphatic CH_2 peaks were not observed.

LRMS (70 eV, EI) m/z (%) 279 (M^+ , 100), 218 (61).

HRMS (EI^+) calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NO}$, 279.1623; found 279.1623.

Dicyclopropyl-(1,1'-dimethyl-1*H*,1'*H*-[2,3'-biindol]-2'-yl)methanol (8b).

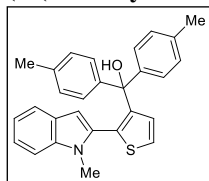
Yellow foam; yield = 42%.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 0.25–0.68 (m, 7H), 0.76–0.85 (m, 1H), 1.35–1.49 (m, 1H), 1.50–1.64 (m, 1H), 2.09 (s, 1H), 3.59 (s, 3H), 4.19 (s, 3H), 6.61 (s, 1H), 7.10–7.19 (m, 2H), 7.19–7.23 (m, 1H), 7.31 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.41–7.49 (m, 2H), 7.71 (d, J = 7.8 Hz, 1H).

¹³C NMR (CDCl₃, 75.4 MHz) δ (ppm) = 1.1 (CH₂), 1.8 (CH₂), 1.9 (CH₂), 3.3 (CH₂), 19.9 (CH), 21.1 (CH), 30.4 (CH₃), 33.3 (CH₃), 73.7 (C), 103.3 (CH), 104.4 (C), 109.2 (CH), 109.5 (CH), 119.4 (2 \times CH), 120.2 (CH), 120.3 (CH), 121.2 (CH), 122.3 (CH), 128.1 (C), 129.2 (C), 135.6 (C), 137.3 (C), 137.4 (C), 143.6 (C).

LRMS (70 eV, EI) m/z (%) 352 (M⁺, 100), 323 (27).

HRMS (EI⁺) calcd for C₂₅H₂₄N₂, 352.1939; found 352.1940.

(2-(1-Methyl-1*H*-indol-2-yl)thiophen-3-yl)di-*p*-tolylmethanol (6b).

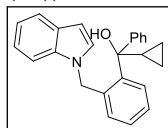
Yellow foam; yield = 50%; R_f = 0.25 (hexane/EtOAc, 15:1).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 2.37 (s, 6H), 3.23 (s, 1H), 3.52 (s, 3H), 6.29 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.66 (dd, J = 5.3, 3.0 Hz, 1H), 7.05–7.18 (m, 8H), 7.22–7.36 (m, 3H), 7.53 (d, J = 7.9 Hz, 1H).

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 21.2 (2 \times CH₃), 30.8 (CH₃), 81.0 (C), 104.9 (CH), 109.7 (CH), 120.0 (CH), 120.8 (CH), 122.4 (CH), 125.4 (CH), 126.0 (CH), 127.4 (C), 127.6 (2 \times CH), 128.0 (C), 128.6 (2 \times CH), 128.9 (CH), 130.5 (CH), 132.0 (C), 137.1 (2 \times C), 137.7 (C), 144.5 (2 \times C), 148.6 (C).

LRMS (70 eV, EI) m/z (%) 423 (M⁺, 100).

HRMS (EI⁺) calcd for C₂₈H₂₅NOS, 423.1657; found 423.1655.

(2-((1*H*-Indol-1-yl)methyl)phenyl)(cyclopropyl)(phenyl)methanol (11a).

Yellow oil; yield = 71%; R_f = 0.26 (hexane/EtOAc, 5:1).

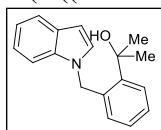
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 0.32–0.45 (m, 1H), 0.52–0.62 (m, 1H), 0.64–0.7 (m, 2H), 1.75 (tt, J = 8.2, 5.5 Hz, 1H), 2.26 (s, 1H), 4.85 (d, J = 17.5 Hz, 1H), 5.44 (d, J = 17.5 Hz, 1H), 6.44–6.53 (m, 2H),

6.57–6.63 (m, 1H), 6.85 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 6.99–6.05 (m, 1H), 7.06–7.11 (m, 1H), 7.14 (dd, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.29–7.45 (m, 6H), 7.59–7.65 (m, 1H), 8.12 (dd, J = 7.8, 1.2 Hz, 1H).

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 1.5 (CH₂), 2.9 (CH₂), 23.4 (CH), 47.9 (CH₂), 78.7 (C), 101.3 (CH), 109.9 (CH), 119.3 (CH), 120.7 (CH), 121.4 (CH), 126.6 (CH), 126.7 (2 \times CH), 127.1 (CH), 127.3 (CH), 127.5 (CH), 128.0 (2 \times CH), 128.4 (CH), 128.5 (C), 128.9 (CH), 136.3 (C), 138.0 (C), 143.5 (C), 144.1 (C).

LRMS (70 eV, EI) m/z (%) 353 (M⁺, 100).

HRMS (EI⁺) calcd for C₂₅H₂₃NO, 353.1780; found 353.1777.

2-(2-((1*H*-Indol-1-yl)methyl)phenyl)propan-2-ol (11b).

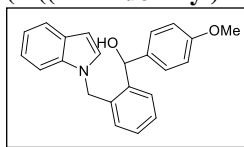
Yellow oil; yield = 40%; R_f = 0.17 (hexane/EtOAc, 4:1).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 1.79 (s, 6H), 5.84 (s, 2H), 6.63–6.74 (m, 2H), 7.07–7.30 (m, 6H), 7.32–7.42 (m, 1H), 7.45 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.69–7.81 (m, 1H).

^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 31.9 ($2 \times \text{CH}_3$), 48.8 (CH_2), 74.2 (C), 101.5 (CH), 110.0 (CH), 119.5 (CH), 121.0 (CH), 121.7 (CH), 125.7 (CH), 127.2 (CH), 127.7 (CH), 128.5 (CH), 128.70 (C), 128.73 (CH), 136.1 (C), 136.6 (C), 144.6 (C).

LRMS (70 eV, EI) m/z (%) 265 (M^+ , 80), 232 (100).

HRMS (EI $^+$) calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}$, 265.1467; found 265.1467.

(2-((1*H*-Indol-1-yl)methyl)phenyl)-(4-methoxyphenyl)methanol (11c).

White foam; yield = 50%; R_f = 0.13 (hexane/EtOAc, 5:1).

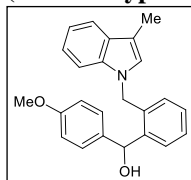
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 2.57 (bs, 1H), 3.83 (s, 3H), 5.16 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 5.27 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 5.94 (s, 1H), 6.56 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 7.7 Hz, 1H),

6.88–6.94 (m, 2H), 6.97 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 6.98–7.04 (m, 1H), 7.12–7.20 (m, 3H), 7.22–7.29 (m, 2H), 7.34 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.66–7.70 (m, 1H).

^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 47.2 (CH_2), 55.4 (CH_3), 73.1 (CH), 101.7 (CH), 109.7 (CH), 114.1 ($2 \times \text{CH}$), 119.6 (CH), 121.0 (CH), 121.7 (CH), 127.0 (CH), 127.4 (CH), 127.7 (CH), 128.2 (CH), 128.4 (CH), 128.5 ($2 \times \text{CH}$), 128.6 (C), 134.5 (C), 134.9 (C), 136.3 (C), 140.5 (C), 159.3 (C).

LRMS (70 eV, EI) m/z (%) 343 (M^+ , 100).

HRMS (EI $^+$) calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{NO}_2$, 343.1572; found 343.1574.

(4-Methoxyphenyl)-(2-((3-methyl-1*H*-indol-1-yl)methyl)phenyl)methanol (11d).

Yellow oil; yield = 49%; R_f = 0.20 (hexane/EtOAc, 2:1).

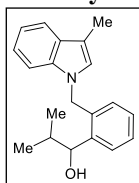
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 2.22 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 2.30 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 5.09 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 5.21 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 5.97 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.66–6.73 (m, 2H), 6.89 (dd, J = 9.1, 2.7 Hz, 2H), 6.93–7.02 (m, 1H), 7.08–7.13 (m, 2H), 7.13–7.20 (m,

1H), 7.21–7.27 (m, 2H), 7.33 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.54–7.64 (m, 2H).

^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 9.7 (CH_3), 46.9 (CH_2), 55.4 (CH_3), 73.0 (CH), 109.5 (CH), 110.9 (CH), 114.1 ($2 \times \text{CH}$), 118.9 (CH), 119.0 (CH), 121.6 (CH), 125.9 (CH), 126.9 (CH), 127.60 (CH), 127.63 (CH), 128.1 (C), 128.5 ($2 \times \text{CH}$), 128.9 (C), 134.6 (C), 135.1 (C), 136.7 (C), 140.6 (C), 159.3 (C).

LRMS (70 eV, EI) m/z (%) 357 (M^+ , 16), 132 (100).

HRMS (EI $^+$) calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{NO}_2$, 357.1729; found 357.1728.

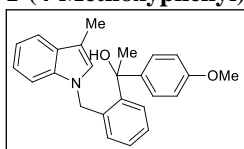
2-Methyl-1-(2-((3-methyl-1H-indol-1-yl)methyl)phenyl)propan-1-ol (11e).

Yellow oil; yield = 51%; R_f = 0.20 (hexane/EtOAc, 8:1).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 0.87 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.11 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 1.96 (bs, 1H), 1.99–2.10 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 4.64 (dd, J = 7.1, 2.7 Hz, 1H), 5.32 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 5.41 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 6.72–6.90 (m, 2H), 7.10–7.31 (m, 4H), 7.34 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 7.4 Hz, 1H).

^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 9.8 (CH_3), 18.3 (CH_3), 19.6 (CH_3), 34.8 (CH), 47.1 (CH_2), 76.0 (CH), 109.4 (CH), 111.1 (C), 119.0 (CH), 119.2 (CH), 121.8 (CH), 125.7 (CH), 127.0 (CH), 127.8 (CH), 127.9 ($2 \times \text{CH}$), 129.0 (C), 134.8 (C), 136.8 (C), 141.4 (C).
LRMS (70 eV, EI) m/z (%) 293 (M^+ , 100).

HRMS (EI $^+$) calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{NO}$, 293.1780; found 293.1778.

1-(4-Methoxyphenyl)-1-(2-((3-methyl-1H-indol-1-yl)methyl)phenyl)ethanol (11f).

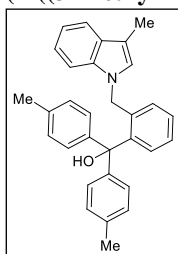
Yellow oil; yield = 73%; R_f = 0.21 (hexane/EtOAc, 4:1).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 2.03 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.40 (bs, 1H), 3.85 (s, 3H), 4.92 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 5.38 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 6.56 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.71 (dd, J = 6.3, 2.1 Hz, 1H), 6.87–6.99 (m, 2H), 7.01–7.19 (m, 3H), 7.23–7.41 (m, 3H), 7.59 (dd, J = 6.2, 2.4 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 7.8 Hz, 1H).

^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 9.7 (CH_3), 33.7 (CH_3), 47.7 (CH_2), 55.4 (CH_3), 76.7 (C), 109.8 (CH), 110.5 (CH), 113.8 ($2 \times \text{CH}$), 118.6 (CH), 118.8 (CH), 121.4 (CH), 126.0 (CH), 126.5 (CH), 126.57 ($2 \times \text{CH}$), 126.64 (CH), 127.8 (CH), 128.3 (C), 128.7 (C), 136.7 (C), 138.0 (C), 139.8 (C), 143.4 (C), 158.7 (C).

LRMS (70 eV, EI) m/z (%) 371 (M^+ , 100), 338 (72).

HRMS (EI $^+$) calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{NO}_2$, 371.1885; found 371.1884.

(2-((3-Methyl-1H-indol-1-yl)methyl)phenyl)di-*p*-tolylmethanol (11g).

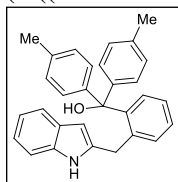
Yellow oil; yield = 67%; R_f = 0.21 (hexane/EtOAc, 10:1).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 2.37 (d, J = 1.0 Hz, 3H), 2.47 (s, 6H), 3.10 (s, 1H), 5.37 (s, 2H), 6.55–6.62 (m, 1H), 6.69–6.83 (m, 3H), 7.02–7.13 (m, 4H), 7.18–7.29 (m, 8H), 7.56–7.63 (m, 1H).

^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 9.8 (CH_3), 21.2 ($2 \times \text{CH}_3$), 48.3 (CH_2), 83.3 (C), 109.8 (CH), 110.4 (CH), 118.5 (CH), 118.8 (CH), 121.3 (CH), 125.9 (CH), 126.6 (CH), 127.5 (CH), 127.8 ($4 \times \text{CH}$), 128.2 (CH), 128.7 (C), 129.0 ($4 \times \text{CH}$), 129.6 (C), 136.8 (C), 137.4 ($2 \times \text{C}$), 138.8 (C), 143.5 (C), 143.6 ($2 \times \text{C}$).

LRMS (70 eV, EI) m/z (%) 431 (58), 322 (100).

HRMS (EI $^+$) calcd for $\text{C}_{31}\text{H}_{29}\text{NO}$, 431.2249; found 431.2248.

(2-((1*H*-Indol-2-yl)methyl)phenyl)di-*p*-tolylmethanol (12a).

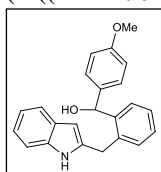
Yellow foam; yield = 52%; R_f = 0.30 (hexane/EtOAc, 5:1).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 2.40 (s, 6H), 3.26 (s, 1H), 4.04 (s, 2H), 6.24–6.30 (m, 1H), 6.73 (dd, J = 7.9, 1.3 Hz, 1H), 6.99–7.10 (m, 3H), 7.12–7.23 (m, 10H), 7.32 (dd, J = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 7.48–7.55 (m, 1H), 8.01 (bs, 1H).

^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 21.2 ($2 \times \text{CH}_3$), 32.8 (CH_2), 83.5 (C), 100.2 (CH), 110.5 (CH), 119.3 (CH), 119.9 (CH), 120.9 (CH), 125.5 (CH), 127.9 ($4 \times \text{CH}$), 128.2 (CH), 128.6 (C), 129.0 ($4 \times \text{CH}$), 129.9 (CH), 132.7 (CH), 136.3 (C), 137.4 ($2 \times \text{C}$), 139.3 (C), 139.8 (C), 144.1 (C), 144.3 ($2 \times \text{C}$).

LRMS (70 eV, EI) m/z (%) 399 [(M–H₂O)⁺, 45], 308 (100).

HRMS (EI⁺) calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{25}\text{N}$ (M–H₂O)⁺, 399.1887; found 399.1885.

(2-((1*H*-Indol-2-yl)methyl)phenyl)-(4-methoxyphenyl)methanol (12b).

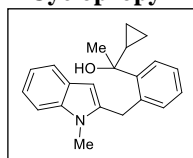
Yellow foam; yield = 40%; R_f = 0.25 (hexane/EtOAc, 3:1).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 2.56 (bs, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.98 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 4.09 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 6.00 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 6.27 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.03–7.12 (m, 3H), 7.19–7.30 (m, 5H), 7.45–7.55 (m, 2H), 7.88 (bs, 1H).

^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 31.5 (CH_2), 55.4 (CH_3), 73.0 (CH), 100.6 (CH), 110.6 (CH), 114.0 ($2 \times \text{CH}$), 119.6 (CH), 119.9 (CH), 121.2 (CH), 127.1 (CH), 127.5 (CH), 128.1 (CH), 128.4 ($2 \times \text{CH}$), 128.6 (C), 130.8 (CH), 135.1 (C), 136.3 (C), 136.5 (C), 137.9 (C), 141.3 (C), 159.2 (C).

LRMS (70 eV, EI) m/z (%) 325 [(M–H₂O)⁺, 62], 217 (100).

HRMS (EI⁺) calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{NO}$ (M–H₂O)⁺ 325.1572; found 325.1571.

1-Cyclopropyl-1-(2-((1-methyl-1*H*-indol-2-yl)methyl)phenyl)ethanol (12c).

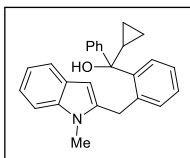
Yellow oil; yield = 62%; R_f = 0.23 (hexane/EtOAc, 5:1).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 0.46–0.54 (m, 1H), 0.58–0.74 (m, 3H), 1.48–1.58 (m, 1H), 1.56 (s, 3H), 1.85 (s, 1H), 3.73 (s, 3H), 4.55–4.70 (m, 2H), 6.02 (s, 1H), 7.14–7.40 (m, 6H), 7.59 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.74–7.81 (m, 1H).

^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 1.7 (CH_2), 3.3 (CH_2), 23.0 (CH), 27.9 (CH_3), 29.7 (CH_3), 32.5 (CH_2), 75.0 (C), 100.8 (CH), 108.8 (CH), 119.3 (CH), 119.9 (CH), 120.7 (CH), 126.5 (CH), 126.9 (CH), 127.2 (CH), 127.9 (C), 132.2 (CH), 136.4 (C), 137.6 (C), 142.1 (C), 145.5 (C).

LRMS (70 eV, EI) m/z (%) 305 (M^+ , 30), 110 (100)

HRMS (EI⁺) calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{NO}$, 305.1780; found 305.1779.

Cyclopropyl-(2-((1-methyl-1*H*-indol-2-yl)methyl)phenyl)(phenyl)methanol (12d).


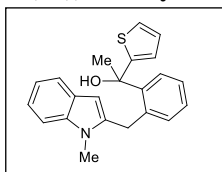
Yellow foam; yield = 48%; R_f = 0.30 (hexane/EtOAc, 5:1).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 0.33–0.44 (m, 1H), 0.52–0.72 (m, 3H), 1.66 (ddd, J = 16.3, 8.0, 5.7 Hz, 1H), 2.08 (s, 1H), 3.13 (s, 3H), 3.61 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 4.13 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 6.03 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 6.96 (dd, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.02–7.09 (m, 1H), 7.13 (dd, J = 8.1, 1.3 Hz, 1H), 7.16–7.20 (m, 1H), 7.21–7.34 (m, 6H), 7.38 (dd, J = 7.5, 1.4 Hz, 1H), 7.46–7.52 (m, 1H), 8.15 (dd, J = 7.8, 1.4 Hz, 1H).

^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 2.0 (CH_2), 2.4 (CH_2), 23.5 (CH), 29.4 (CH_3), 31.4 (CH_2), 78.0 (C), 101.2 (CH), 108.9 (CH), 119.3 (CH), 119.9 (CH), 120.7 (CH), 126.1 (CH), 126.3 (2 \times CH), 126.8 (CH), 127.7 (CH), 127.9 (2 \times CH), 128.1 (CH), 131.3 (CH), 137.6 (C), 138.0 (C), 140.4 (C), 144.5 (C), 145.6 (C), one aromatic carbon peak was missing due to overlapping.

LRMS (70 eV, EI) m/z (%) 349 [(M–H₂O)⁺, 57], 308 (100).

HRMS (EI⁺) calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{N}$ (M–H₂O)⁺, 349.1830; found 349.1832.

1-(2-((1-Methyl-1*H*-indol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(thiophen-2-yl)ethanol (12e).


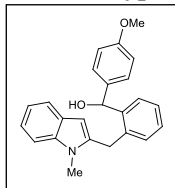
Yellow foam; yield = 60%; R_f = 0.25 (hexane/EtOAc, 6:1).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 2.07 (s, 3H), 2.50 (bs, 1H), 3.35 (s, 3H), 3.95 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 4.23 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 6.05 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 6.76 (dd, J = 3.5, 1.2 Hz, 1H), 6.91 (dd, J = 5.1, 3.6 Hz, 1H), 7.00–7.05 (m, 1H), 7.08 (dd, J = 7.8, 1.1 Hz, 1H), 7.12–7.20 (m, 1H), 7.21–7.35 (m, 4H), 7.50 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.72 (dd, J = 7.7, 1.2 Hz, 1H).

^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 29.5 (CH_3), 31.6 (CH_2), 33.3 (CH_3), 75.6 (C), 101.3 (CH), 108.9 (CH), 119.3 (CH), 120.0 (CH), 120.8 (CH), 123.8 (CH), 124.5 (CH), 126.2 (CH), 126.4 (CH), 126.7 (CH), 127.8 (C), 128.3 (CH), 131.5 (CH), 137.3 (C), 137.7 (C), 140.4 (C), 143.9 (C), 153.5 (C).

LRMS (70 eV, EI) m/z (%) 347 (M^+ , 77), 110 (100).

HRMS (EI⁺) calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{NOS}$, 347.1344; found 347.1345.

(4-Methoxyphenyl)-(2-((1-methyl-1*H*-indol-2-yl)methyl)phenyl)methanol (12f).


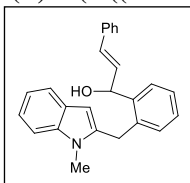
Yellow foam; yield = 56%; R_f = 0.19 (hexane/EtOAc, 5:1).

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm) = 2.29–2.48 (m, 1H), 3.40 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.98 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 4.08 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 6.01 (s, 1H), 6.13 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 6.84–6.90 (m, 2H), 6.99 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.07–7.15 (m, 1H), 7.18–7.31 (m, 5H), 7.35 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.51–7.58 (m, 1H), 7.64 (d, J = 7.7 Hz, 1H).

^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 29.5 (CH_3), 30.2 (CH_2), 55.3 (CH_3), 73.0 (CH), 101.4 (CH), 108.9 (CH), 113.9 (2 \times CH), 119.4 (CH), 120.1 (CH), 120.9 (CH), 126.9 (CH), 127.0 (CH), 127.8 (C), 127.9 (CH), 128.5 (2 \times CH), 129.7 (CH), 135.0 (C), 135.7 (C), 137.7 (C), 138.9 (C), 141.4 (C), 159.2 (C).

LRMS (70 eV, EI) m/z (%) 357 (M^+ , 100), 355 (5).

HRMS (EI⁺) calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{NO}_2$, 357.1729; found 357.1728.

(E)-1-(2-((1-Methyl-1H-indol-2-yl)methyl)phenyl)-3-phenylprop-2-en-1-ol (12h).

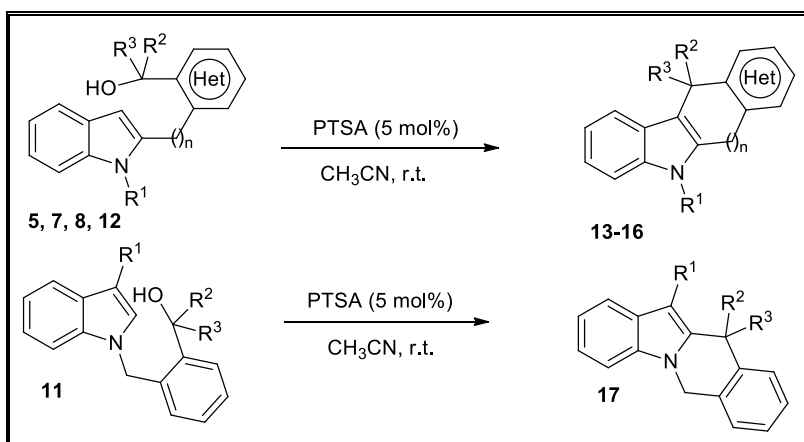
Yellow foam; yield = 64%; R_f = 0.10 (hexane/EtOAc, 3:1).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 2.16 (bs, 1H), 3.60 (s, 3H), 4.25–4.30 (m, 2H), 5.64 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 6.11 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 6.40 (dd, J = 15.9, 5.9 Hz, 1H), 6.64 (dd, J = 15.9, 1.2 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 7.6, 1.1 Hz, 1H), 7.12 (dd, J = 7.8, 1.0 Hz, 1H), 7.20 (dd, J = 8.2, 1.2 Hz, 1H), 7.23–7.34 (m, 7H), 7.37 (dd, J = 7.4, 1.4 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 7.6, 1.4 Hz, 1H).

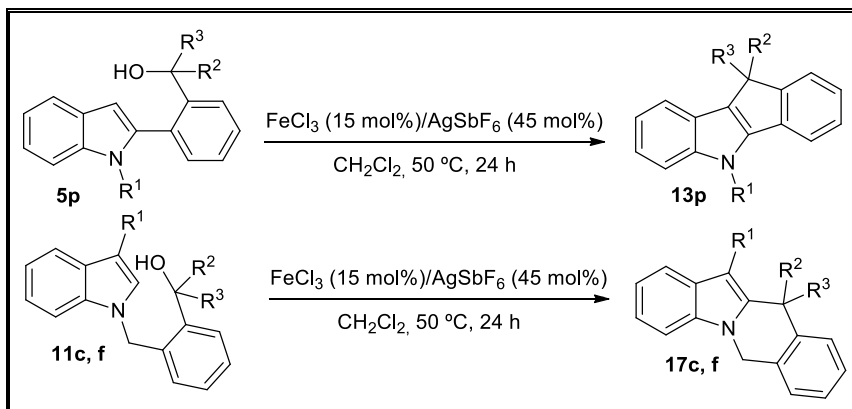
^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 29.8 (CH_3), 30.5 (CH_2), 71.9 (CH), 101.4 (CH), 109.0 (CH), 119.5 (CH), 120.1 (CH), 121.1 (CH), 126.7 ($2 \times \text{CH}$), 127.0 (CH), 127.4 (CH), 127.86 (C), 127.92 (CH), 128.3 (CH), 128.7 ($2 \times \text{CH}$), 130.2 (CH), 130.7 (CH), 130.9 (CH), 135.8 (C), 136.5 (C), 137.8 (C), 139.3 (C), 140.6 (C).

LRMS (70 eV, EI) m/z (%) 353 (M^+ , 100).

HRMS (EI^+) calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{NO}$, 353.1780; found 353.1780.

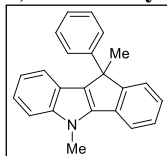
1.2 Synthesis of Polycyclic Adducts 13-17

General Procedure: *Acid-catalyzed procedure:* PTSA (5 mg, 5 mol%) was added to a solution of the corresponding alcohol derivative **5**, **8**, **11**, **12** (0.5 mmol) in MeCN (1 ml) and the resulting reaction mixture was stirred at rt until the alcohol was consumed as determined by TLC (0.5–24 h). The crude mixture was quenched with aqueous NaOH (0.5 M) and extracted with EtOAc (3×10 ml), and the combined organic layers were dried over anhydrous Na_2SO_4 and concentrated at reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography using mixtures of hexane and EtOAc as eluents to obtain the corresponding cycloadducts **13–17**. In some cases, the final product precipitates from the reaction mixture and could be isolated by simple filtration in pure form.



General Procedure: *Fe-catalyzed procedure (for the preparation of 13p, and 17c,f).*⁷⁸ To an oven dried vial containing FeCl₃ (12 mg, 0.075 mmol) was added a solution of the alcohol **5p**, or **11c,f** (0.5 mmol) in DCE (3 ml), and allowed to stir until FeCl₃ was completely dissolved (10–15 min). Then AgSbF₆ (77 mg, 0.225 mmol) was added and the resulting reaction mixture was stirred at 50 °C for 24 h. The reaction was quenched with aqueous HCl (1 M), extracted with CH₂Cl₂ (3 × 10 ml), and the water layer was basified with aqueous NaOH (1 M), and extracted with CH₂Cl₂ (2 × 5 ml). The organic extracts combined and dried, filtered and concentrated to give the residue. The residue was purified by silica flash chromatography using mixtures of hexane and EtOAc as eluents to obtain the corresponding cycloadducts **13p**, and **17c,f**.

5,10-Dimethyl-10-phenyl-5,10-dihydroindeno[1,2-*b*]indole (**13a**).



White solid; yield = 90%; m.p. 178–180 °C.

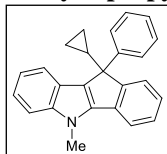
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 2.06 (s, 3H), 4.13 (s, 3H), 7.12–7.20 (m, 1H), 7.22–7.40 (m, 6H), 7.42–7.52 (m, 5H), 7.70 (dd, J = 7.5, 0.6 Hz, 1H).

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 24.8 (CH₃), 31.3 (CH₃), 50.3 (C), 110.0 (CH), 118.0 (CH), 119.0 (CH), 119.8 (CH), 121.4 (CH), 123.0 (C), 124.4 (CH), 125.7 (CH), 126.41 (2 × CH), 126.43 (CH), 126.9 (CH), 128.4 (2 × CH), 130.0 (C), 133.7 (C), 142.1 (C), 142.4 (C), 144.5 (C), 159.0 (C).

LRMS (70 eV, EI) m/z (%) 309 (M⁺, 80), 294 (100).

HRMS (EI⁺) calcd for C₂₃H₁₉N, 309.1517; found 309.1518.

10-Cyclopropyl-5-methyl-10-phenyl-5,10-dihydroindeno[1,2-*b*]indole (**13b**).



White solid; yield = 85%; m.p. 174–176 °C.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 0.01–0.05 (m, 1H), 0.39–0.46 (m, 1H), 0.63–0.82 (m, 2H), 2.00–2.12 (m, 1H), 4.09 (s, 3H), 7.08–7.15 (m, 1H), 7.20–7.49 (m, 9H), 7.56–7.63 (m, 2H), 7.69 (d, J = 7.3 Hz, 1H).

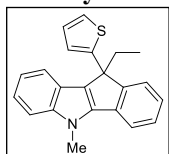
¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 1.6 (CH₂), 4.1 (CH₂), 18.4 (CH), 31.2 (CH₃), 56.0 (C), 109.9 (CH), 117.9 (CH), 119.4 (CH), 119.9 (CH), 121.2 (CH), 124.0 (C), 124.9

(CH), 125.6 (CH), 125.9 (C), 126.4 (CH), 126.9 (CH), 127.4 (2 × CH), 128.3 (2 × CH), 134.3 (C), 141.9 (C), 143.7 (C), 144.8 (C), 157.6 (C).

LRMS (70 eV, EI) m/z (%) 335 (M^+ , 43), 307 (100).

HRMS (EI⁺) calcd for C₂₅H₂₁N, 335.1674; found 335.1677.

10-Ethyl-5-methyl-10-(thiophen-2-yl)-5,10-dihydroindeno[1,2-*b*]indole (13c).



White solid; yield = 80%; m.p. 136–138 °C.

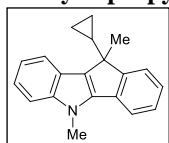
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 0.70 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 2.38 (dq, J = 14.5, 7.3 Hz, 1H), 2.71 (dq, J = 14.5, 7.3 Hz, 1H), 4.09 (s, 3H), 6.90 (dd, J = 5.1, 3.6 Hz, 1H), 6.97 (dd, J = 3.6, 1.2 Hz, 1H), 7.09–7.38 (m, 5H), 7.44 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.53–7.70 (m, 3H).

¹³C NMR (CDCl₃, 75.4 MHz) δ (ppm) = 9.9 (CH₃), 31.3 (CH₃), 33.8 (CH₂), 53.6 (C), 110.0 (CH), 118.1 (CH), 119.88 (CH), 119.93 (CH), 121.4 (CH), 123.3 (CH), 123.7 (CH), 123.8 (C), 124.4 (CH), 125.7 (CH), 126.1 (C), 126.6 (CH), 127.2 (CH), 133.8 (C), 142.1 (C), 143.5 (C), 149.3 (C), 155.8 (C).

LRMS (70 eV, EI) m/z (%) 330 [($M+1$)⁺, 6], 329 (M^+ , 24), 300 (100).

HRMS (EI⁺) calcd for C₂₂H₁₉NS, 329.1238; found 329.1237.

10-Cyclopropyl-5,10-dimethyl-5,10-dihydroindeno[1,2-*b*]indole (13d).



White solid; yield = 63%; m.p. 135–137 °C.

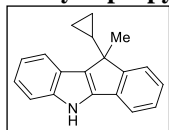
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 0.10 (bs, 1H), 0.33 (bs, 1H), 0.54–0.64 (m, 1H), 0.67–0.77 (m, 1H), 1.32–1.45 (m, 1H), 1.66 (s, 3H), 4.07 (s, 3H), 7.19–7.47 (m, 5H), 7.56 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.72–7.76 (m, 1H).

¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 1.1 (CH₂), 2.7 (CH₂), 19.7 (CH₃), 22.8 (CH), 31.2 (CH₃), 47.4 (C), 110.0 (CH), 117.9 (CH), 119.4 (CH), 119.7 (CH), 121.1 (CH), 123.3 (CH), 124.0 (C), 125.3 (CH), 126.7 (CH), 127.1 (C), 133.8 (C), 142.0 (C), 142.9 (C), 158.6 (C).

LRMS (70 eV, EI) m/z (%) 273 (M^+ , 100), 258 (53).

HRMS (EI⁺) calcd for C₂₀H₁₉N, 273.1517; found 273.1515.

10-Cyclopropyl-10-methyl-5,10-dihydroindeno[1,2-*b*]indole (13e).



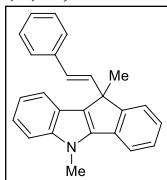
Brown solid; yield = 73%; m.p. 110–112 °C.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 0.02–0.04 (m, 1H), 0.22–0.26 (m, 1H), 0.45–0.54 (m, 1H), 0.57–0.63 (m, 1H), 1.24–1.36 (m, 1H), 1.58 (s, 3H), 7.12–7.19 (m, 2H), 7.20–7.32 (m, 2H), 7.37–7.43 (m, 2H), 7.47 (dd, J = 7.3, 0.6 Hz, 1H), 7.61–7.68 (m, 1H), 8.24 (bs, 1H).

¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 1.1 (CH₂), 2.2 (CH₂), 19.6 (CH₃), 22.5 (CH), 47.9 (C), 112.3 (CH), 117.6 (CH), 119.4 (CH), 120.4 (CH), 121.7 (CH), 123.2 (CH), 124.7 (C), 125.5 (CH), 126.8 (CH), 128.8 (C), 133.4 (C), 140.8 (C), 141.5 (C), 158.2 (C).

LRMS (70 eV, EI) m/z (%) 259 (M^+ , 76), 231 (100).

HRMS (EI⁺) calcd for C₂₀H₁₉N, 259.1361; found 259.1363.

(E)-5,10-Dimethyl-10-styryl-5,10-dihydroindeno[1,2-*b*]indole (13f).

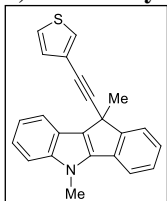
White solid; yield = 80%; m.p. 150–152 °C.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 1.88 (s, 3H), 4.13 (s, 3H), 6.57 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 6.77 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 7.21–7.45 (m, 9H), 7.49 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.54–7.60 (m, 1H), 7.67–7.77 (m, 2H).

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 23.8 (CH₃), 31.2 (CH₃), 49.0 (C), 110.0 (CH), 118.1 (CH), 119.0 (CH), 119.9 (CH), 121.4 (CH), 123.6 (C), 124.0 (CH), 125.6 (CH), 126.4 (2 × CH), 127.11 (CH), 127.14 (CH), 127.39 (CH), 127.49 (C), 128.5 (2 × CH), 133.6 (C), 134.3 (CH), 137.6 (C), 142.1 (C), 142.4 (C), 156.7 (C).

LRMS (70 eV, EI) *m/z* (%) 335 (M⁺, 92), 320 (17).

HRMS (EI⁺) calcd for C₂₅H₂₁N, 335.1674; found 335.1673.

5,10-Dimethyl-10-(thiophen-3-ylethynyl)-5,10-dihydroindeno[1,2-*b*]indole (13g).

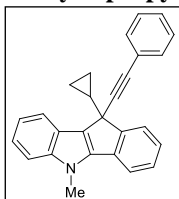
Brown solid; yield = 80%; m.p. 156–158 °C.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 1.94 (CH₃), 4.05 (CH₃), 7.05–7.09 (m, 1H), 7.17–7.44 (m, 7H), 7.62 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.68–7.75 (m, 1H), 7.79–7.86 (m, 1H).

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 27.5 (CH₃), 31.2 (CH₃), 40.3 (C), 74.5 (C), 91.4 (C), 110.1 (CH), 118.1 (CH), 118.8 (CH), 120.1 (CH), 121.7 (CH), 122.7 (C), 124.2 (CH), 124.9 (CH), 126.1 (CH), 126.3 (C), 127.7 (CH), 128.2 (CH), 130.3 (CH), 133.3 (C), 142.0 (2×C), 155.3 (C), one aromatic C peak was missing due to overlapping.

LRMS (70 eV, EI) *m/z* (%) 339 (M⁺, 100).

HRMS (EI⁺) calcd for C₂₃H₁₇NS, 339.1082; found 339.1083.

10-Cyclopropyl-5-methyl-10-(phenylethynyl)-5,10-dihydroindeno[1,2-*b*]indole (13h).

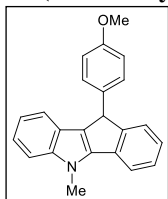
White solid; yield = 88%; m.p. 163–165 °C.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 0.60–0.78 (m, 2H), 0.99–1.15 (m, 2H), 1.18–1.27 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 7.24–7.47 (m, 10H), 7.64 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.79–7.89 (m, 2H).

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 1.7 (CH₂), 2.4 (CH₂), 19.3 (CH), 31.2 (CH₃), 46.4 (C), 81.0 (C), 87.9 (C), 110.1 (CH), 118.1 (CH), 119.6 (CH), 120.2 (CH), 121.6 (CH), 123.3 (C), 123.6 (C), 124.9 (CH), 125.5 (C), 126.1 (CH), 127.76 (CH), 127.83 (CH), 128.2 (2 × CH), 131.9 (2 × CH), 133.4 (C), 142.0 (C), 142.6 (C), 155.0 (C).

LRMS (70 eV, EI) *m/z* (%) 359 (M⁺, 100).

HRMS (EI⁺) calcd for C₂₇H₂₁N, 359.1676; found 359.1679.

10-(4-Methoxyphenyl)-5-methyl-5,10-dihydroindeno[1,2-*b*]indole (13i).

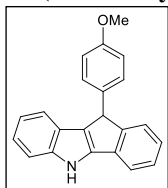
White solid; yield = 97%; m.p. 180–182 °C.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 3.78 (s, 3H), 4.10 (s, 3H), 4.92 (s, 1H), 6.83 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.08 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.13–7.28 (m, 4H), 7.29–7.46 (m, 4H), 7.66 (d, J = 7.4 Hz, 1H).

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 31.3 (CH₃), 47.8 (CH), 55.3 (CH₃), 109.9 (CH), 114.2 (2 \times CH), 117.8 (CH), 119.1 (CH), 119.8 (CH), 121.4 (CH), 123.9 (C), 124.6 (C), 125.4 (CH), 125.6 (CH), 127.0 (CH), 129.0 (2 \times CH), 132.9 (C), 134.7 (C), 142.1 (C), 144.2 (C), 153.5 (C), 158.6 (C).

LRMS (70 eV, EI) m/z (%) 325 (M⁺, 40), 324 (100).

HRMS (EI⁺) calcd for C₂₃H₁₉NO, 325.1467; found 325.14678.

10-(4-Methoxyphenyl)-5,10-dihydroindeno[1,2-*b*]indole (13j).

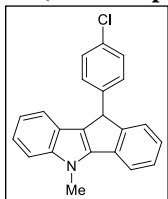
White solid; yield = 80%; m.p. 180–182 °C.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 3.76 (s, 3H), 4.94 (s, 1H), 6.79–6.83 (m, 2H), 7.03–7.08 (m, 1H), 7.11–7.19 (m, 4H), 7.28 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.31–7.38 (m, 2H), 7.44 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 8.40 (bs, 1H).

¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 48.1 (CH), 55.4 (CH₃), 109.9 (CH), 114.2 (2 \times CH), 117.5 (CH), 119.1 (CH), 120.5 (CH), 122.0 (CH), 124.5 (C), 125.5 (CH), 125.6 (CH), 126.1 (C), 127.0 (CH), 129.0 (2 \times CH), 132.6 (C), 134.3 (C), 140.9 (C), 142.9 (C), 153.2 (C), 158.6 (C).

LRMS (70 eV, EI) m/z (%) 311 (100).

HRMS (EI⁺) calcd for C₂₂H₁₉NO, 311.1310; found 311.1307.

10-(4-Chlorophenyl)-5-methyl-5,10-dihydroindeno[1,2-*b*]indole (13k).

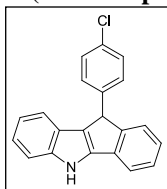
White solid; yield = 82%; m.p. 139–141 °C.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 4.06 (s, 3H), 4.85 (s, 1H), 7.12–7.22 (m, 3H), 7.24–7.28 (m, 1H), 7.29–7.36 (m, 3H), 7.37–7.47 (m, 4H), 7.69 (d, J = 7.5 Hz, 1H).

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 31.2 (CH₃), 47.6 (CH), 110.0 (CH), 117.9 (CH), 118.9 (CH), 119.9 (CH), 1121.6 (CH), 123.6 (C), 123.8 (C), 125.48 (CH), 125.54 (CH), 127.2 (CH), 128.9 (2 \times CH), 129.4 (2 \times CH), 132.4 (C), 134.6 (C), 139.6 (C), 142.0 (C), 144.2 (C), 152.7 (C).

LRMS (70 eV, EI) m/z (%) 331 [(M+2)⁺, 34], 329 (M⁺, 100), 218 (29).

HRMS (EI⁺) calcd for C₂₂H₁₆ClN, 329.0971; found 329.0972.

10-(4-Chlorophenyl)-5,10-dihydroindeno[1,2-*b*]indole (13l).


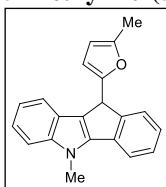
Yellow solid; yield = 65%; m.p. 180–182 °C.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 4.94 (s, 1H), 7.07–7.30 (m, 7H), 7.31–7.41 (m, 3H), 7.42–7.53 (m, 2H), 8.37 (bs, 1H).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 75.4 MHz) δ (ppm) = 48.0 (CH), 112.3 (CH), 117.7 (CH), 118.9 (CH), 120.6 (CH), 122.1 (CH), 124.2 (C), 125.36 (C), 125.42 (CH), 125.7 (CH), 127.3 (CH), 128.9 ($2 \times$ CH), 129.4 ($2 \times$ CH), 132.5 (C), 134.2 (C), 139.3 (C), 140.8 (C), 143.0 (C), 152.4 (C).

LRMS (70 eV, EI) m/z (%) 317 [(M+2) $^+$, 34], 315 (M^+ , 100), 313 (35).

HRMS (EI $^+$) calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{14}\text{ClN}$, 315.0815; found 315.0813.

5-Methyl-10-(5-methylfuran-2-yl)-5,10-dihydroindeno[1,2-*b*]indole (13m).


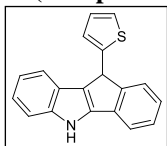
White solid; yield = 55%; m.p. 146–148 °C.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 2.36 (s, 3H), 4.07 (s, 3H), 5.07 (s, 1H), 5.86–5.92 (m, 2H), 7.16–7.30 (m, 3H), 7.31–7.43 (m, 2H), 7.64–7.78 (m, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 13.9 (CH_3), 31.2 (CH_3), 41.8 (CH), 106.06 (CH), 106.14 (CH), 109.9 (CH), 118.0 (CH), 119.6 (CH), 119.9 (CH), 120.9 (C), 121.4 (CH), 124.0 (C), 125.4 (CH), 126.1 (CH), 127.4 (CH), 134.6 (C), 142.0 (C), 144.2 (C), 149.5 (C), 151.6 (C), 151.9 (C).

LRMS (70 eV, EI) m/z (%) 299 (M^+ , 100), 298 (61).

HRMS (EI $^+$) calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{NO}$, 299.1310; found 299.1310.

10-(Thiophen-2-yl)-5,10-dihydroindeno[1,2-*b*]indole (13n).


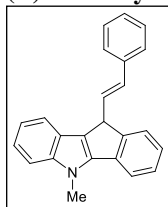
White solid; yield = 80%; m.p. 137–139 °C.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 5.27 (s, 1H), 6.95 (dd, J = 4.8, 3.8 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 3.3, 1.0 Hz, 1H), 7.09–7.15 (m, 2H), 7.17–7.24 (m, 2H), 7.32 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.42–7.47 (m, 2H), 7.49–7.55 (m, 2H), 8.35 (s, 1H).

$^{13}\text{C NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 43.5 (CH), 112.3 (CH), 117.7 (CH), 119.3 (CH), 120.7 (CH), 122.1 (CH), 123.9 (CH), 124.4 (C), 124.9 (CH), 125.0 (C), 125.6 (CH), 125.8 (CH), 126.9 (CH), 127.5 (CH), 133.8 (C), 140.8 (C), 142.8 (C), 143.6 (C), 151.6 (C).

LRMS (70 eV, EI) m/z (%) 287 (M^+ , 100).

HRMS (EI $^+$) calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{NS}$, 287.0769; found 287.0768.

(E)-5-Methyl-10-styryl-5,10-dihydroindeno[1,2-*b*]indole (13o).

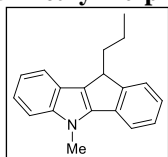
White solid; yield = 79%; m.p. 125–127 °C.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 4.10 (s, 3H), 4.63 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.26 (dd, *J* = 15.6, 8.4 Hz, 1H), 7.00 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 7.16–7.50 (m, 10H), 7.59 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.67–7.75 (m, 2H).

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 31.2 (CH₃), 46.4 (CH), 110.0 (CH), 117.8 (CH), 119.1 (CH), 119.9 (CH), 121.5 (CH), 122.9 (C), 124.3 (C), 125.3 (CH), 125.8 (CH), 126.4 (2 × CH), 127.3 (2 × CH), 128.6 (2 × CH), 129.5 (CH), 131.7 (CH), 134.8 (C), 137.5 (C), 142.0 (C), 144.1 (C), 151.3 (C).

LRMS (70 eV, EI) *m/z* (%) 321 (M⁺, 100), 320 (26).

HRMS (EI⁺) calcd for C₂₄H₁₉N, 321.1517; found 321.1520.

5-Methyl-10-propyl-5,10-dihydroindeno[1,2-*b*]indole (13p).

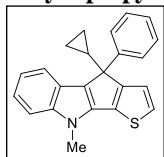
White solid; yield = 69%; m.p. 130–132 °C.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 0.99 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H), 1.48–1.58 (m, 2H), 1.17–1.86 (m, 1H), 2.12–2.23 (m, 1H), 3.88–3.99 (m, 1H), 4.06 (s, 3H), 7.17–7.22 (m, 1H), 7.23–7.29 (m, 2H), 7.35 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.54 (dd, *J* = 7.4, 0.7 Hz, 1H), 7.65 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.71 (dd, *J* = 7.8, 0.6 Hz, 1H).

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 14.6 (CH₃), 20.4 (CH₂), 31.2 (CH₃), 35.7 (CH₂), 42.9 (CH), 109.9 (CH), 117.7 (CH), 119.6 (CH), 119.7 (CH), 121.2 (CH), 124.4 (C), 124.7 (CH), 124.9 (CH), 126.7 (CH), 135.0 (C), 142.0 (C), 144.1 (C), 153.1 (2×C).

LRMS (70 eV, EI) *m/z* (%) 261 (M⁺, 21), 218 (100).

HRMS (EI⁺) calcd for C₁₉H₁₉N, 261.1517; found 261.1519.

4-Cyclopropyl-9-methyl-4-phenyl-4,9-dihydrothieno[3',2':4,5]cyclopenta[1,2-*b*]indole (14a).

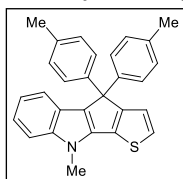
White solid; yield = 80%; m.p. 152–154 °C.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 0.14–0.24 (m, 1H), 0.38–0.62 (m, 3H), 1.86–1.96 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 7.09 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 7.11–7.34 (m, 6H), 7.36 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H).

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 2.4 (CH₂), 3.1 (CH₂), 18.3 (CH), 31.6 (CH₃), 56.1 (C), 110.2 (CH), 118.7 (CH), 120.2 (CH), 120.3 (CH), 123.1 (CH), 124.9 (CH), 126.6 (CH), 127.1 (C), 127.2 (2 × CH), 128.5 (2 × CH), 132.1 (C), 140.4 (C), 141.2 (C), 143.9 (C), 160.0 (C), one aromatic C peak was missing due to overlapping.

LRMS (70 eV, EI) *m/z* (%) 341 (M⁺, 88), 313 (100).

HRMS (EI⁺) calcd for C₂₃H₁₉NS, 341.1238; found 341.1238.

9-Methyl-4,4-di-*p*-tolyl-4,9-dihydrothieno[3',2':4,5]cyclopenta[1,2-*b*]indole (14b).


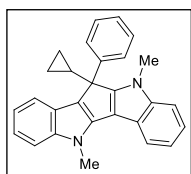
White solid; yield = 75%; m.p. 213–215 °C.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 2.27 (s, 6H), 3.92 (s, 3H), 7.02 (dd, J = 7.9, 0.6 Hz, 4H), 7.06–7.09 (m, 1H), 7.10–7.15 (m, 1H), 7.16–7.19 (m, 1H), 7.20–7.24 (m, 5H), 7.31–7.35 (m, 1H), 7.45–7.47 (m, 1H).

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 21.1 (2 \times CH₃), 31.6 (CH₃), 60.3 (C), 110.2 (CH), 118.6 (CH), 120.4 (CH), 120.5 (CH), 124.0 (CH), 124.6 (C), 125.3 (CH), 128.0 (4 \times CH), 128.6 (C), 129.1 (4 \times CH), 132.2 (C), 136.2 (2 \times C), 140.0 (C), 140.7 (C), 141.6 (2 \times C), 160.5 (C).

LRMS (70 eV, EI) m/z (%) 405 (M⁺, 100), 314 (73).

HRMS (EI⁺) calcd for C₂₈H₂₃NS, 405.1551; found 405.1551.

11-Cyclopropyl-5,10-dimethyl-11-phenyl-10,11-dihydro-5*H*-cyclopenta[1,2-*b*:3,4-*b'*]diindole (15a).


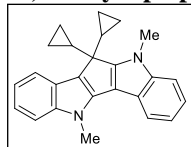
Yellow solid; yield = 90%; m.p. 299–301 °C.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = –0.19–0.11 (m, 1H), 0.24–0.33 (m, 1H), 0.91–1.00 (m, 1H), 1.05–1.13 (m, 1H), 1.96–2.04 (m, 1H), 3.70, (s, 3H), 4.20 (s, 3H), 6.96–7.08 (m, 2H), 7.17–7.39 (m, 7H), 7.40–7.47 (m, 1H), 7.51–7.62 (m, 2H), 7.85–7.98 (m, 1H).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ (ppm) = 0.3 (CH₂), 5.9 (CH₂), 15.4 (CH), 31.2 (CH₃), 32.6 (CH₃), 54.7 (C), 109.6 (CH), 110.5 (CH), 111.1 (C), 116.6 (CH), 118.1 (CH), 118.4 (C), 119.5 (CH), 119.6 (C), 119.9 (CH), 120.5 (CH), 120.7 (CH), 125.6 (C), 126.8 (CH), 126.9 (2 \times CH), 128.7 (2 \times CH), 139.1 (C), 140.3 (C), 142.8 (C), 143.9 (C), 160.4 (C).

LRMS (70 eV, EI) m/z (%) 388 (M⁺, 100), 360 (76).

HRMS (EI⁺) calcd for C₂₈H₂₆N₂O, 388.1939; found 388.1938.

11,11-Dicyclopropyl-5,10-dimethyl-10,11-dihydro-5*H*-cyclopenta[1,2-*b*:3,4-*b'*]diindole (15b).


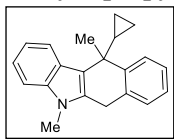
Yellow solid; yield = 93%; m.p. 291–293 °C.

¹H NMR (400 MHz, C₆D₆) δ (ppm) = 0.13–0.22 (m, 2H), 0.27–0.32 (m, 2H), 0.34–0.41 (m, 2H), 0.87–0.93 (m, 2H), 1.01–1.08 (m, 2H), 3.38 (s, 3H), 3.41 (s, 3H), 7.05 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.08–7.09 (m, 1H), 7.13 (dd, J = 8.1, 1.1 Hz, 1H), 7.19–7.23 (m, 1H), 7.23–7.29 (m, 2H), 7.69–7.74 (m, 2H).

¹³C NMR (100.6 MHz, C₆D₆) δ (ppm) = 0.8 (2 \times CH₂), 4.1 (2 \times CH₂), 14.8 (2 \times CH), 31.2 (CH₃), 31.9 (CH₃), 52.1 (C), 110.2 (CH), 110.7 (CH), 110.8 (C), 117.0 (C), 118.3 (CH), 118.6 (CH), 119.9 (CH), 120.3 (C), 120.6 (CH), 120.7 (CH), 120.8 (CH), 127.0 (C), 140.0 (C), 141.0 (C), 144.4 (C), 160.4 (C).

LRMS (70 eV, EI) m/z (%) 352 (M⁺, 100), 323 (38).

HRMS (EI⁺) calcd for C₂₅H₂₄N₂, 352.1939; found 352.1937.

11-Cyclopropyl-5,11-dimethyl-6,11-dihydro-5H-benzo[b]carbazole (16a).

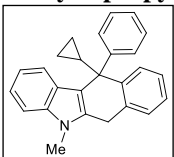
White solid; yield = 80%; m.p. 135–137 °C.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 0.01–0.09 (m, 1H), 0.21–0.36 (m, 3H), 1.34–1.42 (m, 1H), 1.99 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 4.06–4.16 (m, 2H), 7.08–7.13 (m, 1H), 7.18 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.26–7.36 (m, 3H), 7.67 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 7.9 Hz, 1H).

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 2.9 (CH₂), 3.8 (CH₂), 25.9 (CH₃), 27.3 (CH), 27.6 (CH₂), 29.3 (CH₃), 40.8 (C), 109.0 (CH), 112.8 (C), 118.7 (CH), 120.6 (CH), 121.1 (CH), 125.8 (CH), 126.5 (CH), 127.5 (CH), 129.0 (CH), 131.6 (C), 133.2 (C), 137.7 (C), 144.7 (C), one aromatic carbon peak was missing due to overlapping.

LRMS (70 eV, EI) m/z (%) 287 (M⁺, 28), 246 (100).

HRMS (EI⁺) calcd for C₂₁H₂₁N, 287.1674; found 287.1671.

11-Cyclopropyl-5-methyl-11-phenyl-6,11-dihydro-5H-benzo[b]carbazole (16b).

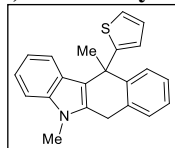
White solid; yield = 90%; m.p. 239–241 °C.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = –0.6–0.11 (m, 2H), 0.34–0.50 (m, 2H), 1.82 (tt, J = 8.2, 5.6 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 4.24 (s, 2H), 6.62 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.80 (ddd, J = 8.0, 7.0, 1.0 Hz, 1H), 6.94 (dd, J = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 7.09 (ddd, J = 8.2, 5.3, 1.2 Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 7.18–7.38 (m, 6H), 7.63 (d, J = 6.9 Hz, 2H).

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 2.3 (CH₂), 2.9 (CH₂), 23.4 (CH), 27.8 (CH₂), 29.5 (CH₃), 50.0 (C), 108.7 (CH), 112.5 (C), 118.8 (CH), 120.1 (CH), 120.6 (CH), 125.7 (CH), 126.0 (CH), 126.2 (CH), 126.6 (C), 127.9 (2 × CH), 128.6 (CH), 129.6 (2 × CH), 130.4 (CH), 132.5 (C), 134.2 (C), 137.5 (C), 144.2 (C), 149.6 (C).

LRMS (70 eV, EI) m/z (%) 349 (M⁺, 30), 260 (100).

HRMS (EI⁺) calcd for C₂₆H₂₃N, 349.1830; found 349.183.

5,11-Dimethyl-11-(thiophen-2-yl)-6,11-dihydro-5H-benzo[b]carbazole (16c).

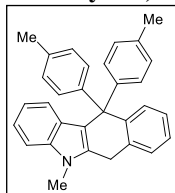
White solid; yield = 80%; m.p. 179–181 °C.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 2.17 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 4.22 (d, J = 20.6 Hz, 1H), 4.31 (d, J = 20.6 Hz, 1H), 6.96–7.04 (m, 2H), 7.15–7.29 (m, 6H), 7.31–7.44 (m, 3H).

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 27.2 (CH₂), 29.4 (CH₃), 31.9 (CH₃), 42.9 (C), 108.8 (CH), 115.4 (C), 119.0 (CH), 119.5 (CH), 121.0 (CH), 124.1 (CH), 124.9 (CH), 125.5 (C), 125.9 (CH), 126.1 (CH), 127.0 (CH), 128.8 (CH), 129.2 (CH), 130.3 (C), 131.7 (C), 137.8 (C), 144.7 (C), 156.3 (C).

LRMS (70 eV, EI) m/z (%) 329 (M⁺, 30), 314 (100).

HRMS (EI⁺) calcd for C₂₂H₁₉NS 329.1238; found 329.1241.

5-Methyl-11,11-di-*p*-tolyl-6,11-dihydro-5*H*-benzo[*b*]carbazole (16d).

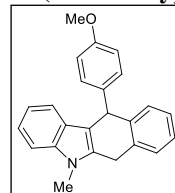
White solid; yield = 95%; m.p. 267–269 °C.

¹H NMR (400 MHz, acetone-*d*₆) δ (ppm) = 2.26 (s, 6H), 4.01 (s, 2H), 6.50 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.73 (ddd, *J* = 8.1, 7.2, 1.0 Hz, 1H), 6.94–7.02 (m, 10H), 7.12–7.17 (m, 1H), 7.20 (dd, *J* = 7.4, 1.5 Hz, 1H), 7.33–7.40 (m, 2H), 10.21 (bs, 1H).

¹³C NMR (100.6 MHz, acetone-*d*₆) δ (ppm) = 20.8 (2 × CH₃), 55.8 (C), 111.6 (CH), 117.7 (C), 119.4 (CH), 120.5 (CH), 121.0 (CH), 126.3 (CH), 126.5 (CH), 127.9 (C), 128.9 (4 × CH), 129.2 (CH), 130.3 (4 × CH), 131.1 (CH), 134.9 (C), 135.7 (C), 135.9 (2 × C), 137.6 (C), 145.2 (2 × C), 146.1 (C), the peak corresponding to the aliphatic CH₂ was overlapped by the peak of the deuterated solvent.

LRMS (70 eV, EI) *m/z* (%) 399 (M⁺, 33), 308 (100).

HRMS (EI⁺) calcd for C₃₀H₂₅N, 399.1987; found 399.1989.

11-(4-Methoxyphenyl)-5-methyl-6,11-dihydro-5*H*-benzo[*b*]carbazole (16e).

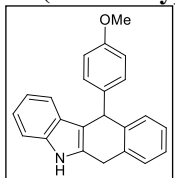
White solid; yield = 84%; m.p. 239–241 °C.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 3.76 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 4.16 (dd, *J* = 20.5, 4.0 Hz, 1H), 4.34 (dd, *J* = 20.5, 4.0 Hz, 1H), 5.42 (t, *J* = 4.0 Hz, 1H), 6.81 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.02 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.15–7.29 (m, 7H), 7.33 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.36–7.43 (m, 1H).

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 27.2 (CH₂), 29.4 (CH₃), 44.1 (CH), 55.2 (CH₃), 108.6 (CH), 111.0 (C), 113.9 (2 × CH), 118.9 (CH), 119.1 (CH), 121.0 (CH), 126.0 (CH), 126.3 (C), 126.7 (CH), 129.3 (CH), 129.6 (2 × CH), 130.5 (CH), 131.7 (C), 132.8 (C), 137.7 (C), 139.2 (C), 139.7 (C), 157.9 (C).

LRMS (70 eV, EI) *m/z* (%) 339 (M⁺, 25), 337 (100).

HRMS (EI⁺) calcd for C₂₄H₂₁NO 339.1623; found 339.1622.

11-(4-Methoxyphenyl)-6,11-dihydro-5*H*-benzo[*b*]carbazole (16f).

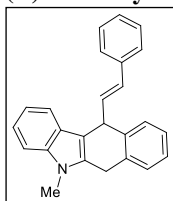
White solid; yield = 98%; m.p. 180–182 °C.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 3.73 (s, 3H), 4.14 (dd, *J* = 20.4, 4.0 Hz, 1H), 4.32 (dd, *J* = 20.4, 3.8 Hz, 1H), 5.39 (at, *J* = 3.8 Hz, 1H), 6.73–6.82 (m, 2H), 6.94–6.99 (m, 1H), 7.08–7.13 (m, 1H), 7.15–7.32 (m, 8H), 7.85 (bs, 1H).

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 28.1 (CH₂), 44.0 (CH), 55.3 (CH₃), 110.6 (CH), 112.3 (C), 114.0 (2 × CH), 119.1 (CH), 119.5 (CH), 121.6 (CH), 126.1 (CH), 126.7 (CH), 126.9 (C), 129.1 (CH), 129.6 (2 × CH), 130.6 (CH), 131.3 (C), 131.9 (C), 136.6 (C), 138.9 (C), 139.6 (C), 158.0 (C).

LRMS (70 eV, EI) *m/z* (%) 325 (M⁺, 94), 218 (100).

HRMS (EI⁺) calcd for C₂₃H₁₉NO 325.1467; found 325.1468.

(E)-5-Methyl-11-styryl-6,11-dihydro-5H-benzo[*b*]carbazole (16g).

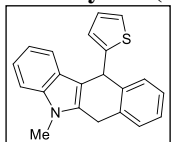
Yellow solid; yield = 85%; m.p. 159–161 °C.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 3.77 (s, 3H), 4.13 (dd, J = 20.4, 3.8 Hz, 1H), 4.22 (dd, J = 20.3, 3.7 Hz, 1H), 5.04–5.10 (m, 1H), 6.24 (dd, J = 15.6, 9.0 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 7.08 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.16–7.24 (m, 2H), 7.24–7.31 (m, 4H), 7.32–7.41 (m, 4H), 7.50–7.57 (m, 1H), 7.69 (d, J = 7.9 Hz, 1H).

¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 27.2 (CH₂), 29.5 (CH₃), 42.9 (CH), 108.4 (C), 108.8 (CH), 119.17 (CH), 119.19 (CH), 121.2 (CH), 126.5 (3 × CH), 126.7 (CH), 126.8 (C), 127.2 (CH), 128.6 (2 × CH), 129.3 (CH), 129.5 (CH), 130.4 (CH), 132.1 (C), 132.9 (C), 134.4 (CH), 137.3 (C), 137.6 (C), 137.7 (C).

LRMS (70 eV, EI) m/z (%) 335 (M⁺, 63), 333 (100).

HRMS (EI⁺) calcd for C₂₅H₂₁N, 335.1674; found 335.1674.

5-Methyl-11-(thiophen-2-yl)-6,11-dihydro-5H-benzo[*b*]carbazole (16h).

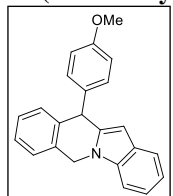
Yellow solid; yield = 75%; m.p. 163–165 °C.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 3.76 (s, 3H), 4.15 (dd, J = 20.3, 3.7 Hz, 1H), 4.28 (dd, J = 20.3, 3.7 Hz, 1H), 5.61 (t, J = 3.7 Hz, 1H), 6.73 (dd, J = 4.9, 1.1 Hz, 1H), 7.03 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.11 (dd, J = 4.9, 2.9 Hz, 1H), 7.16–7.44 (m, 8H).

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 27.3 (CH₂), 29.5 (CH₃), 40.0 (CH), 108.8 (CH), 110.3 (C), 118.8 (CH), 119.1 (CH), 120.8 (CH), 121.1 (CH), 125.8 (CH), 126.2 (CH), 126.4 (C), 126.7 (CH), 127.9 (CH), 129.4 (CH), 130.2 (CH), 132.0 (C), 132.9 (C), 137.7 (C), 138.6 (C), 147.2 (C).

LRMS (70 eV, EI) m/z (%) 315 (M⁺, 100), 232 (97).

HRMS (EI⁺) calcd for C₂₁H₁₇NS, 315.1082; found 315.1083.

11-(4-Methoxyphenyl)-6,11-dihydroindolo[1,2-*b*]isoquinoline (17a).

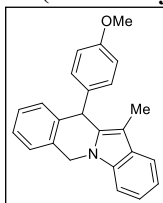
Yellow solid; yield = 52%; m.p. 138–140 °C.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 3.80 (s, 3H), 5.31 (s, 2H), 5.46 (s, 1H), 6.28 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.10–7.21 (m, 3H), 7.22–7.36 (m, 4H), 7.37–7.44 (m, 1H), 7.47 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.61 (dd, J = 7.8, 0.6 Hz, 1H).

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 44.5 (CH₂), 44.9 (CH), 55.4 (CH₃), 98.4 (CH), 108.9 (CH), 114.1 (2 × CH), 119.9 (CH), 120.4 (CH), 120.8 (CH), 126.5 (CH), 126.8 (CH), 127.7 (CH), 128.8 (C), 129.0 (CH), 129.7 (2 × CH), 131.8 (C), 135.2 (C), 135.7 (C), 136.9 (C), 139.3 (C), 158.5 (C).

LRMS (70 eV, EI) m/z (%) 325 (M⁺, 100), 217 (30).

HRMS (EI⁺) calcd for C₂₃H₁₉NO, 325.1467; found 325.1466.

11-(4-Methoxyphenyl)-11-methyl-6,11-dihydroindolo[1,2-*b*]isoquinoline (17b).


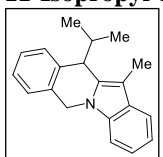
Yellow oil; yield = 65%; R_f = 0.20 (hexane/EtOAc, 5:1).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 2.11 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 4.83 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 5.25 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 6.47 (s, 1H), 6.72–6.76 (m, 2H), 6.97–7.00 (m, 2H), 7.14–7.19 (m, 1H), 7.23–7.45 (m, 5H), 7.55 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 7.7 Hz, 1H).

^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 28.1 (CH_3), 44.97 (CH_2), 45.03 (C), 55.3 (CH_3), 97.6 (CH), 108.7 (CH), 113.4 ($2 \times \text{CH}$), 119.7 (CH), 120.6 (CH), 120.9 (CH), 126.2 (CH), 126.6 ($2 \times \text{CH}$), 127.7 (CH), 128.5 ($2 \times \text{CH}$), 133.3 (C), 135.8 (C), 138.6 (C), 142.4 (C), 144.2 (C), 158.0 (C).

LRMS (70 eV, EI) m/z (%) 339 (M^+ , 100), 324 (28).

HRMS (EI^+) calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{NO}$, 339.1623; found 339.1623.

11-Isopropyl-12-methyl-6,11-dihydroindolo[1,2-*b*]isoquinoline (17c).


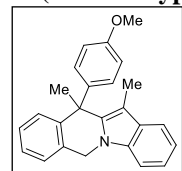
Yellow solid; yield = 60%; m.p. 120–122 °C.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 0.89–1.00 (m, 6H), 2.07–2.17 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 4.07 (dd, J = 6.2, 3.5 Hz, 1H), 5.18 (dd, J = 15.5, 2.3 Hz, 1H), 5.31 (dd, J = 15.5, 2.5 Hz, 1H), 7.12–7.46 (m, 7H), 7.59–7.65 (m, 1H).

^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 9.4 (CH_3), 20.4 (CH_3), 20.8 (CH_3), 37.0 (CH_2), 45.5 (CH), 45.7 (CH), 105.3 (C), 108.4 (CH), 118.5 (CH), 118.9 (CH), 120.6 (CH), 126.4 (CH), 126.5 (CH), 126.9 (CH), 129.3 (C), 129.8 (CH), 133.3 (C), 134.7 (C), 135.4 (C), 136.9 (C).

LRMS (70 eV, EI) m/z (%) 275 (M^+ , 14), 232 (100).

HRMS (EI^+) calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}$, 275.1674; found, 275.1675.

11-(4-Methoxyphenyl)-11,12-dimethyl-6,11-dihydroindolo[1,2-*b*]isoquinoline (17d).


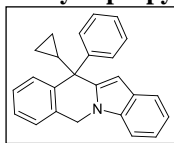
Yellow solid; yield = 56%; m.p. 124–126 °C.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 1.79 (s, 3H), 1.95 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 5.26 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 5.39 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 6.79–6.84 (m, 2H), 7.01 (dd, J = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 7.12–7.16 (m, 1H), 7.18 (dd, J = 7.3, 1.5 Hz, 1H), 7.20–7.27 (m, 4H), 7.32–7.35 (m, 1H), 7.44 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.50–7.54 (m, 1H).

^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 9.2 (CH_3), 29.3 (CH_3), 44.5 (CH_2), 55.2 (CH_3), 105.6 (C), 108.7 (CH), 113.4 ($2 \times \text{CH}$), 118.2 (CH), 119.3 (CH), 120.9 (CH), 126.1 (CH), 126.2 (CH), 127.6 (CH), 128.3 (CH), 129.4 ($2 \times \text{CH}$), 129.7 (C), 129.9 (C), 134.6 (C), 138.7 (C), 139.7 (C), 143.3 (C), 157.9 (C).

LRMS (70 eV, EI) m/z (%) 353 (M^+ , 55), 338 (100).

HRMS (EI^+) calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{NO}$, 353.1780; found 353.1782.

11-Cyclopropyl-11-phenyl-6,11-dihydroindolo[1,2-*b*]isoquinoline (17e).

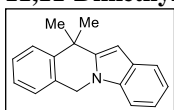
Yellow solid; yield = 30%; m.p. 163–165 °C.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 0.08–0.16 (m, 1H), 0.28–0.36 (m, 1H), 0.67–0.77 (m, 2H), 1.70–1.79 (m, 1H), 4.86 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 5.26 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 6.49 (s, 1H), 7.14–7.42 (m, 10H), 7.47 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.61–7.74 (m, 2H).

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 1.0 (CH₂), 1.9 (CH₂), 20.3 (CH), 45.1 (C), 50.1 (CH₂), 99.9 (CH), 108.8 (CH), 119.7 (CH), 120.6 (CH), 120.9 (CH), 126.4 (CH), 126.6 (CH), 126.7 (CH), 127.4 (CH), 127.5 (2 \times CH), 128.2 (CH), 128.3 (C), 130.0 (2 \times CH), 133.3 (C), 135.6 (C), 142.2 (C), 142.6 (C), one aromatic carbon peak was missing due to overlapping.

LRMS (70 eV, EI) m/z (%) 335 (M⁺, 84), 294 (100).

HRMS (EI⁺) calcd for C₂₅H₂₁N, 335.1674; found 335.1677.

11,11-Dimethyl-6,11-dihydroindolo[1,2-*b*]isoquinoline (17f).

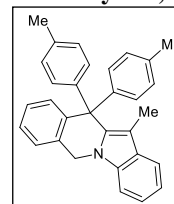
Yellow oil; yield = 46%; R_f = 0.23 (hexane/EtOAc, 4:1).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 1.73 (s, 6H), 5.30 (s, 2H), 6.47 (s, 1H), 7.12–7.20 (m, 1H), 7.21–7.26 (m, 1H), 7.26–7.32 (m, 1H), 7.35 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 7.8, 0.7 Hz, 1H).

¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 30.3 (2 \times CH₃), 36.5 (C), 44.8 (CH₂), 95.1 (CH), 108.7 (CH), 119.8 (CH), 120.4 (CH), 120.7 (CH), 124.7 (CH), 126.4 (CH), 126.6 (CH), 128.0 (CH), 128.7 (C), 131.2 (C), 135.8 (C), 142.5 (C), 145.3 (C).

LRMS (70 eV, EI) m/z (%) 247 (M⁺, 19), 232 (100).

HRMS (EI⁺) calcd for C₁₈H₁₇N, 247.1361; found 247.1360.

12-Methyl-11,11-di-*p*-tolyl-6,11-dihydroindolo[1,2-*b*]isoquinoline (17g).

Yellow solid; yield = 63%; m.p. 129–131 °C.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 1.58 (s, 3H), 2.34 (s, 6H), 4.93 (s, 2H), 6.83–6.89 (m, 4H), 7.01–7.08 (m, 4H), 7.13 (ddd, J = 7.9, 7.0, 1.0 Hz, 1H), 7.19–7.28 (m, 3H), 7.29–7.35 (m, 1H), 7.37–7.42 (m, 1H), 7.56–7.60 (m, 1H).

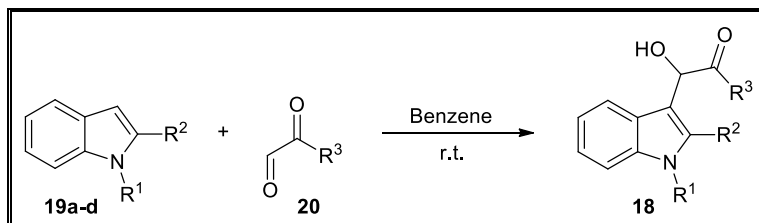
¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 9.5 (CH₃), 21.1 (2 \times CH₃), 44.7 (CH₂), 56.6 (C), 107.9 (C), 108.4 (CH), 118.7 (CH), 118.9 (CH), 121.1 (CH), 126.2 (CH), 126.5 (CH), 126.9 (CH), 128.8 (4 \times CH), 129.7 (CH), 129.8 (C), 130.2 (4 \times CH), 133.9 (C), 134.4 (C), 136.3 (2 \times C), 137.6 (C), 141.1 (2 \times C), 143.8 (C).

LRMS (70 eV, EI) m/z (%) 413 (100).

HRMS (EI⁺) calcd for C₃₁H₂₇N, 413.2143; found, 413.2142.

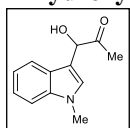
2 SYNTHESIS OF α -INDOLYLKETONES

2.1 Synthesis of α -Indolylaciloin 18a-e



General Procedure: Acylloins **18a-e** were prepared by reaction of phenyl glyoxal (760.7 mg, 5 mmol) with the corresponding indole (5 mmol) in benzene following a reported procedure.³⁷ Acylloin **18e** was prepared in the same way from pyruvic aldehyde (**20b**) (1.5 ml of a 40% w/w aqueous solution, 10 mmol) and *N*-methylindole (**19c**) (1.31 g, 10 mmol) in benzene (20 ml) at r.t. for 16 h. Characterization data for acylloins **18a-d** have been previously reported.³⁷

1-Hydroxy-1-(1-methyl-1*H*-indol-3-yl)propan-2-one (**18e**)



White foam; yield = 42%; R_f = 0.20 (hexane/EtOAc, 2:1).

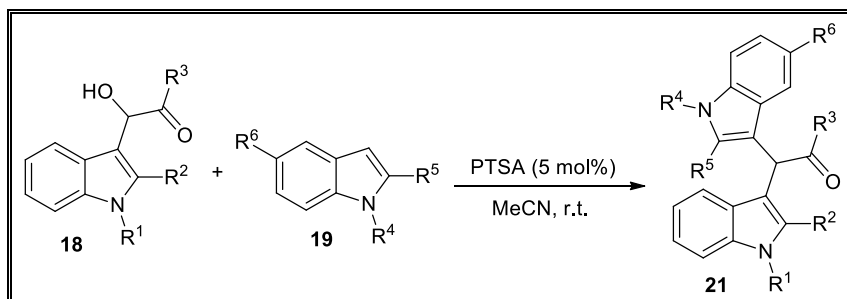
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 2.10 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 4.29 (bs, 1H), 5.36 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.11–7.11 (m, 1H), 7.23–7.36 (m, 2H), 7.51–7.57 (m, 1H).

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 25.2 (CH₃), 32.7 (CH₃), 73.4 (CH), 109.6 (CH), 111.1 (C), 119.1 (CH), 119.8 (CH), 122.1 (CH), 125.8 (C), 128.6 (CH), 137.3 (C), 208.2 (C).

LRMS (70 eV, EI) m/z (%) 203 (M⁺, 13), 158 (100).

HRMS (EI⁺) calcd for C₁₂H₁₃NO₂, 203.0946; found, 203.0945.

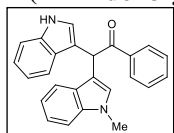
2.2 Synthesis of α -(Indol-3-yl) Carbonyl Compounds 21



General Procedure: PTSA (9 mg, 5 mol%) was added to a solution of the corresponding α -acyloin **18** (1 mmol) and indole **19a-g** (1 mmol) in MeCN (2 ml). The resulting reaction mixture was stirred at r.t. until the alcohol was consumed as determined

by TLC. The crude mixture was quenched with aqueous NaOH (0.5 M) and extracted with CH_2Cl_2 (3×10 ml), and the combined organic layers were dried over anhydrous Na_2SO_4 and concentrated at reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography using mixtures of hexane and EtOAc as eluents to obtain the corresponding α -(indol-3-yl) carbonyl compounds derivatives **21**. In some cases the final product precipitates from the reaction mixture and could be isolated by simple filtration in pure form.

2-(1*H*-Indol-3-yl)-2-(1-methyl-1*H*-indol-3-yl)-1-phenylethanone (21ac).



Brown solid; yield = 92%; m.p. 204–206 °C.

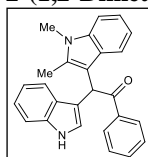
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 3.71 (s, 3H), 6.57 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.96–7.02 (m, 1H), 7.09–7.17 (m, 2H), 7.19–7.24 (m, 1H), 7.25–7.28 (m, 1H), 7.28–7.33 (m, 1H), 7.34–7.39 (m, 1H), 7.42–7.48 (m, 2H), 7.52–7.57 (m, 1H), 7.59–7.64 (m, 2H), 8.12 (s, 1H), 8.14–8.20 (m, 2H).

^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 32.9 (CH_3), 42.0, (CH), 109.5 (CH), 111.4 (CH), 112.7 (C), 114.6 (C), 119.14 (CH), 119.29 (CH), 119.3 (CH), 119.8 (CH), 121.9 (CH), 122.3 (CH), 124.0 (CH), 126.7 (C), 127.2 (C), 128.7, ($2 \times \text{CH}$), 128.9 ($2 \times \text{CH}$), 133.0 (CH), 136.6 (C), 137.1 (C), 137.4 (C), 198.8 (C), one aromatic carbon peak was missing due to overlapping.

LRMS (70 eV, EI) m/z (%) 364 (M^+ , 3), 259 (100).

HRMS (EI^+): calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}$, 364.1576; found, 364.1577.

2-(1,2-Dimethyl-1*H*-indol-3-yl)-2-(1*H*-indol-3-yl)-1-phenylethanone (21ad).



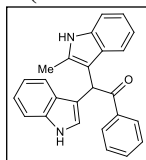
Violet solid; yield = 86%; m.p. 105–107 °C.

^1H NMR (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$) δ (ppm) = 2.40 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 6.43 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 6.85 (dd, $J = 2.5, 1.1$ Hz, 1H), 7.00–7.10 (m, 2H), 7.12–7.19 (m, 2H), 7.25 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.28–7.43 (m, 4H), 7.44–7.51 (m, 1H), 7.69 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 8.04–8.10 (m, 2H).

^{13}C NMR (75.4 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$) δ (ppm) = 11.0 (CH_3), 29.7 (CH_3), 42.6 (CH), 107.5 (C), 108.8 (CH), 111.4 (CH), 114.8 (C), 119.05 (CH), 119.1 (CH), 119.4 (CH), 119.6 (CH), 120.8 (CH), 122.1 (CH), 127.1 (C), 127.3 (C), 128.6 ($2 \times \text{CH}$), 128.7 ($2 \times \text{CH}$), 132.7 (CH), 134.6 (C), 136.6 (C), 136.9 (C), 137.4 (C), 198.1 (C).

LRMS (70 eV, EI) m/z (%) 378 (M^+ , 3), 273 (100).

HRMS (EI^+) calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}$, 378.1732; found, 378.1730.

2-(1*H*-Indol-3-yl)-2-(2-methyl-1*H*-indol-3-yl)-1-phenylethanone (21ba).

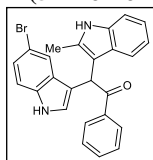
Yellow solid; yield = 99%; m.p. 220–222 °C.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 2.24 (s, 3H), 6.38 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 7.02 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.05–7.19 (m, 3H), 7.21–7.24 (m, 1H), 7.33–7.41 (m, 4H), 7.44–7.50 (m, 1H), 7.60–7.65 (m, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 8.04–8.09 (m, 2H).

^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 12.4 (CH_3), 42.4 (CH), 108.2 (C), 110.5 (CH), 111.5 (CH), 114.3 (C), 118.9 (CH), 119.0 (CH), 119.6 (CH), 119.7 (CH), 121.2 (C), 122.1 (CH), 124.3 (CH), 127.0 (C), 128.2 (C), 128.6 (2 \times CH), 128.7 (2 \times CH), 132.8 (CH), 132.9 (CH), 135.3 (C), 136.6 (C), 137.3 (C), 198.4 (C).

LRMS (70 eV, EI) m/z (%) 364 (M^+ , 2), 259 (100).

HRMS (EI $^+$) calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}$, 364.1576; found, 364.1581.

2-(5-Bromo-1*H*-indol-3-yl)-2-(2-methyl-1*H*-indol-3-yl)-1-phenylethanone (21be).

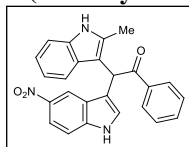
White solid; yield = 93%; m.p. 152–154 °C.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 2.30 (s, 3H), 6.28 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 7.00–7.12 (m, 3H), 7.14–7.27 (m, 2H), 7.33–7.40 (m, 2H), 7.44–7.52 (m, 2H), 7.57 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 8.02–8.10 (m, 3H).

^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 12.4 (CH_3), 42.3 (CH), 108.0 (C), 110.5 (CH), 112.9 (CH), 113.0 (CH), 114.0 (C), 118.9 (CH), 119.8 (CH), 121.4 (CH), 121.5 (CH), 124.9 (CH), 125.7 (CH), 127.9 (C), 128.7 (4 \times CH), 132.7 (C), 133.0 (C), 135.26 (C), 135.35 (C), 136.9 (C), 198.1 (C), one aromatic carbon peak was missing due to overlapping.

LRMS (70 eV, EI) m/z (%) 444 [$(\text{M}+2)^+$, 3], 442 (M^+ , 2); 339 (99) 337 (100).

HRMS (EI $^+$) calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{19}\text{BrN}_2\text{O}$, ($\text{M}-\text{C}_7\text{H}_5\text{O}$) $^+$ 337.0340; found, 337.0339.

2-(2-Methyl-1*H*-indol-3-yl)-2-(5-nitro-1*H*-indol-3-yl)-1-phenylethanone (21bf).

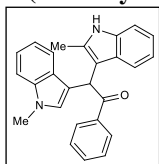
Yellow solid; yield = 91%; m.p. 145–147 °C.

^1H NMR (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ (ppm) = 2.40 (s, 3H), 6.69 (s, 1H), 6.85–6.98 (m, 2H), 7.10 (s, 1H), 7.20 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.42 (at, J = 7.4 Hz, 2H), 7.46–7.56 (m, 3H), 7.97 (dd, J = 9.0, 1.0 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 8.42 (s, 1H), 10.98 (s, 1H), 11.57 (s, 1H).

^{13}C NMR (75.4 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ (ppm) = 11.9 (CH_3), 41.5 (CH), 106.8 (C), 110.7 (CH), 112.0 (CH), 116.5 (CH), 116.6 (CH), 116.7 (C), 118.3 (CH), 118.7 (CH), 120.3 (CH), 126.3 (C), 127.3 (C), 128.2 (CH), 128.4 (2 \times CH), 128.6 (2 \times CH), 132.8 (CH), 133.4 (C), 135.4 (C), 136.8 (C), 139.7 (C), 140.2 (C), 198.0 (C).

LRMS (70 eV, EI) m/z (%) 409 (M^+ , 2), 304 (100).

HRMS (EI $^+$) calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_3$, 409.1426; found, 409.1429.

2-(1-Methyl-1*H*-indol-3-yl)-2-(2-methyl-1*H*-indol-3-yl)-1-phenylethanone (21cb).

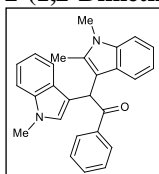
Yellow solid; yield = 90%; m.p. 201–203 °C.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 2.26 (s, 3H), 3.52 (s, 3H), 6.50 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 7.09–7.20 (m, 4H), 7.22–7.30 (m, 2H), 7.37–7.47 (m, 2H), 7.48–7.58 (m, 2H), 7.75–7.79 (m, 1H), 8.05–8.12 (m, 1H), 8.15–8.21 (m, 2H).

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 12.1 (CH₃), 32.5 (CH₃), 42.3 (CH), 107.8 (C), 109.4 (CH), 110.5 (CH), 112.8 (C), 118.7 (CH), 119.0 (CH), 119.5 (CH), 121.0 (CH), 121.6 (CH), 127.3 (CH), 127.9 (CH), 128.5 (2 \times CH), 128.6 (2 \times CH), 128.8 (CH), 132.7 (C), 132.9 (C), 135.2 (C), 137.2 (C), 137.3 (C), 198.5 (C), one aromatic carbon peak was missing due to overlapping.

LRMS (70 eV, EI) m/z (%) 378 (M⁺, 4), 260 (100).

HRMS (EI⁺) calcd for C₂₆H₂₂N₂O, 378.1732; found, 378.1733.

2-(1,2-Dimethyl-1*H*-indol-3-yl)-2-(1-methyl-1*H*-indol-3-yl)-1-phenylethanone (21cd).

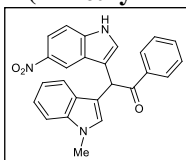
Yellow solid; yield = 98%; m.p. 197–199 °C.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 2.42 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 6.43 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 7.01–7.10 (m, 2H), 7.12–7.30 (m, 4H), 7.34–7.42 (m, 3H), 7.46 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.05–8.09 (m, 2H).

¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 11.0 (CH₃), 29.7 (CH₃), 32.9 (CH₃), 42.6 (CH), 107.7 (C), 108.8 (CH), 109.5 (CH), 113.2 (C), 119.07 (CH), 119.09 (CH), 119.2 (CH), 119.4 (CH), 120.8 (CH), 121.7 (CH), 127.2 (C), 127.5 (C), 128.6 (2 \times CH), 128.7 (2 \times CH), 128.9 (CH), 132.7 (CH), 134.5 (C), 136.9 (C), 137.4 (C), 198.1 (C), one aromatic carbon peak was missing due to overlapping.

LRMS (70 eV, EI) m/z (%) 392 (M⁺, 3), 287 (100).

HRMS (EI⁺) calcd for C₂₇H₂₄N₂O, 392.1889; found, 392.1889.

2-(1-Methyl-1*H*-indol-3-yl)-2-(5-nitro-1*H*-indol-3-yl)-1-phenylethanone (21cf).

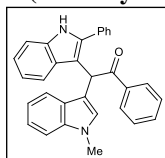
Yellow solid; yield = 90%; m.p. 170–172 °C.

¹H NMR (300 MHz, (CD₃)₂SO) δ (ppm) = 3.68 (s, 3H), 6.88 (s, 1H), 6.96–7.04 (m, 1H), 7.08–7.14 (m, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.35 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.44–7.60 (m, 5H), 7.63 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.98 (dd, J = 9.0, 2.3 Hz, 1H), 8.18–8.26 (m, 2H), 8.63 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 11.73 (s, 1H).

¹³C NMR (75.4 MHz, (CD₃)₂SO) δ (ppm) = 32.4 (CH₃), 41.1 (CH), 109.9 (CH), 111.7 (C), 112.1 (CH), 116.1 (C), 116.6 (2 \times CH), 118.9 (CH), 119.2 (CH), 121.4 (CH), 125.9 (C), 126.6 (C), 128.5 (CH), 128.6 (CH), 128.8 (2 \times CH), 133.2 (CH), 136.2 (C), 136.8 (C), 139.6 (C), 140.4 (C), 197.8 (C), one aromatic carbon peak was missing due to overlapping;

LRMS (70 eV, EI) m/z (%) 409 (M⁺, 3), 304 (100).

HRMS (EI⁺) calcd for C₂₅H₁₉N₃O₃, 409.1426; found, 409.1428.

2-(1-Methyl-1H-indol-3-yl)-1-phenyl-2-(2-phenyl-1H-indol-3-yl)ethanone (21cg).

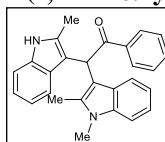
White solid; yield = 95%; m.p. 240–242 °C.

^1H NMR (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ (ppm) = 3.69 (s, 3H), 6.40 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.89–6.98 (m, 2H), 7.05 (at, J = 7.5 Hz, 1H), 7.10–7.18 (m, 2H), 7.24 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.39–7.51 (m, 8H), 7.61 (ad, J = 7.6 Hz, 2H), 11.54 (s, 1H).

^{13}C NMR (75.4 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ (ppm) = 32.4 (CH_3), 42.6 (CH), 107.7 (C), 109.8 (CH), 111.5 (CH), 112.6 (C), 118.7 ($2 \times \text{CH}$), 119.2 (CH), 120.3 (CH), 121.2 (CH), 121.5 (CH), 126.8 (CH), 127.4 (CH), 127.9 ($2 \times \text{CH}$), 128.2 ($2 \times \text{CH}$), 128.5 ($2 \times \text{CH}$), 129.0 ($2 \times \text{CH}$), 132.3 (C), 132.8 (C), 136.0 (C), 136.2 (C), 136.3 (C), 136.9 (C), 196.8 (C), two aromatic carbon peaks were missing due to overlapping.

LRMS (70 eV, EI) m/z (%) 440 (M^+ , 2), 335 (100).

HRMS (EI $^+$) calcd for $\text{C}_{31}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}$, 440.1889; found, 440.1889.

2-(1,2-Dimethyl-1H-indol-3-yl)-2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)-1-phenylethanone (21db).

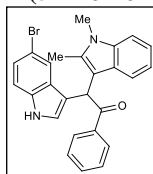
Yellow foam; yield = 89%; R_f = 0.25 (hexane/EtOAc, 5:1).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 2.05 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 3.59 (s, 3H), 6.47 (s, 1H), 6.94–7.04 (m, 2H), 7.07 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.10–7.17 (m, 2H), 7.24 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.34–7.41 (m, 4H), 7.43–7.52 (m, 1H), 7.88 (s, 1H), 8.05–8.16 (m, 2H).

^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 10.9 (CH_3), 12.6 (CH_3), 29.6 (CH_3), 43.3 (CH), 108.8 (CH), 108.9 (C), 110.4 (CH), 118.5 (CH), 118.6 (CH), 118.7 (CH), 119.2 (CH), 119.4 (CH), 120.6 (CH), 120.9 (CH), 127.7 (C), 128.6 ($2 \times \text{CH}$), 128.7 ($2 \times \text{CH}$), 132.6 (C), 132.7 (C), 132.8 (C), 134.4 (C), 135.1 (C), 136.6 (C), 137.2 (C), 199.3 (C).

LRMS (70 eV, EI) m/z (%) 392 (M^+ , 3), 287 (100).

HRMS (EI $^+$) calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}$, 392.1889; found, 392.1890.

2-(5-Bromo-1H-indol-3-yl)-2-(1,2-dimethyl-1H-indol-3-yl)-1-phenylethanone (21de).

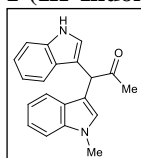
White solid; yield = 85%; m.p. 231–233 °C.

^1H NMR (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ (ppm) = 2.41 (s, 3H), 3.59 (s, 3H), 6.55 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.92 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.00 (at, J = 7.5 Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 8.6, 1.9 Hz, 1H), 7.30 (ad, J = 8.5 Hz, 2H), 7.39 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.47–7.54 (m, 3H), 8.02–8.07 (m, 2H), 11.01 (s, 1H).

^{13}C NMR (100.6 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ (ppm) = 10.4 (CH_3), 29.4 (CH_3), 41.6 (CH), 106.9 (C), 109.2 (CH), 110.9 (C), 113.3 (C), 113.4 (CH), 118.5 (CH), 118.8 (CH), 120.2 (CH), 121.3 (CH), 123.3 (CH), 126.0 (CH), 126.4 (C), 128.3 ($2 \times \text{CH}$), 128.5 ($2 \times \text{CH}$), 128.7 (C), 132.7 (CH), 134.8 (C), 135.0 (C), 136.3 (C), 136.9 (C), 197.9 (C).

LRMS (70 eV, EI) m/z (%) 458 [$(\text{M}+2)^+$, 5], 456 (M^+ , 5), 353 (100), 351 (100).

HRMS (EI $^+$) calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{21}\text{BrN}_2\text{O}$, 456.0837; found, 456.0836.

1-(1H-Indol-3-yl)-1-(1-methyl-1H-indol-3-yl)propan-2-one (21ea).

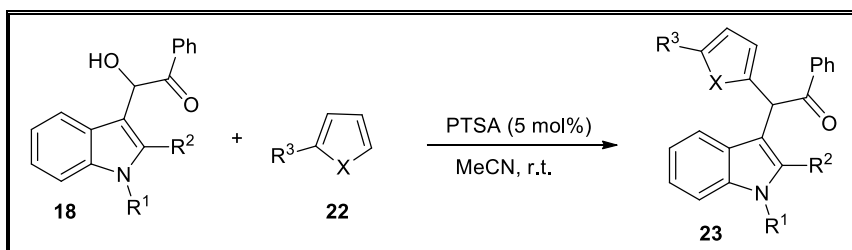
White foam; yield = 70%; R_f = 0.25 (hexane/EtOAc, 4:1).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 2.35 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 5.58 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.97 (bs, 1H), 7.09–7.17 (m, 2H), 7.20 (dd, J = 8.1, 1.2 Hz, 1H), 7.23–7.27 (m, 1H), 7.29–7.35 (m, 2H), 7.58 (ad, J = 8.2 Hz, 2H), 8.18 (s, 1H).

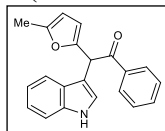
¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 28.8 (CH₃), 32.5 (CH₃), 48.1 (CH), 109.5 (CH), 111.5 (CH), 111.8 (C), 112.8 (C), 118.9 (CH), 119.2 (2 \times CH), 119.5 (CH), 121.8 (CH), 122.0 (CH), 123.6 (CH), 126.6 (C), 127.2 (C), 128.2 (CH), 136.4 (C), 137.1 (C), 207.8 (C).

LRMS (70 eV, EI) m/z (%) 302 (M^+ , 2), 259 (100).

HRMS (EI⁺) calcd for C₂₀H₁₈N₂O, 302.1419; found, 302.1412.

2.3 Synthesis of α -(Indol-3-yl) Carbonyl Compounds 23

General Procedure: PTSA (9 mg, 5 mol%) was added to a solution of the corresponding α -acyloin **18** (1 mmol) and nucleophile **22** (1 mmol) in MeCN (2 ml). The resulting reaction mixture was stirred at r.t. until the alcohol was consumed as determined by TLC. The crude mixture was quenched with aqueous NaOH (0.5 M) and extracted with CH₂Cl₂ (3 \times 10 ml), and the combined organic layers were dried over anhydrous Na₂SO₄ and concentrated at reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography using mixtures of hexane and EtOAc as eluents to obtain the corresponding α -(indol-3-yl) carbonyl compounds derivatives **23**.

2-(1H-Indol-3-yl)-2-(5-methylfuran-2-yl)-1-phenylethanone (23a).

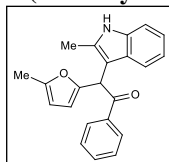
Yellow solid; yield = 73%; m.p. 146–148 °C.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 2.55 (s, 3H), 5.88 (dd, J = 2.9, 0.9 Hz, 1H), 5.97 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 6.27 (s, 1H), 7.07 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.15 (ddd, J = 7.6, 7.1, 1.3 Hz, 1H), 7.18–7.24 (m, 1H), 7.32–7.44 (m, 3H), 7.48–7.54 (m, 1H), 7.64–7.67 (m, 1H), 8.03–8.09 (m, 2H), 8.24 (s, 1H).

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 13.8 (CH₃), 44.8 (CH), 106.5 (CH), 109.5 (CH), 111.3 (C), 111.5 (CH), 118.9 (CH), 120.0 (CH), 122.5 (CH), 124.1 (CH), 126.5 (C), 128.7 (2 \times CH), 129.0 (2 \times CH), 133.1 (CH), 136.4 (C), 150.8 (C), 151.8 (C), 196.4 (C), one aromatic carbon peak was missing due to overlapping.

LRMS (70 eV, EI) m/z (%) 315 (M^+ , 3), 210 (100).

HRMS (EI⁺) calcd for C₂₁H₁₇NO₂, 315.1259; found, 315.1259.

2-(2-Methyl-1*H*-indol-3-yl)-2-(5-methylfuran-2-yl)-1-phenylethanone (23b).

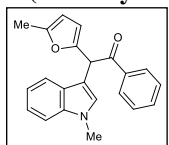
Yellow solid; yield = 69%; m.p. 80–82 °C.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 2.23 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 5.86 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 5.93 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.14 (s, 1H), 7.05–7.15 (m, 2H), 7.18–7.24 (m, 1H), 7.33 (at, J = 7.5 Hz, 2H), 7.44 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.58–7.66 (m, 1H), 7.94–8.03 (m, 3H).

^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 12.4 (CH_3), 13.7 (CH_3), 45.0 (CH), 106.2 (C), 106.3 (CH), 109.6 (CH), 110.5 (CH), 118.6 (CH), 119.9 (CH), 121.4 (CH), 127.8 (C), 128.5 ($2 \times \text{CH}$), 128.6 ($2 \times \text{CH}$), 132.9 (CH), 133.2 (C), 135.3 (C), 136.6 (C), 150.6 (C), 151.7 (C), 196.4 (C).

LRMS (70 eV, EI) m/z (%) 329 (M^+ , 2), 224 (100).

HRMS (EI $^+$) calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{NO}_2$, 329.1416; found, 329.1414.

2-(1-Methyl-1*H*-indol-3-yl)-2-(5-methylfuran-2-yl)-1-phenylethanone (23c).

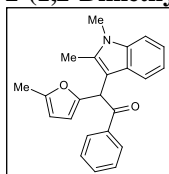
Yellow solid; yield = 81%; m.p. 154–156 °C.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 2.29 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 5.89–5.92 (m, 1H), 6.02 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.29 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 7.13–7.20 (m, 1H), 7.23–7.34 (m, 2H), 7.41 (ddd, J = 8.3, 2.3, 0.9 Hz, 2H), 7.49–7.55 (m, 1H), 7.65–7.70 (m, 1H), 8.06–8.11 (m, 2H).

^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 13.8 (CH_3), 32.9 (CH_3), 44.6 (CH), 106.5 (CH), 109.4 (CH), 109.5 (CH), 109.7 (C), 119.0 (CH), 119.5 (CH), 122.0 (CH), 126.9 (C), 128.5 (CH), 128.6 ($2 \times \text{CH}$), 128.9 ($2 \times \text{CH}$), 133.1 (CH), 136.4 (C), 137.2 (C), 151.1 (C), 151.7 (C), 196.2 (C).

LRMS (70 eV, EI) m/z (%) 329 (M^+ , 3), 224 (100).

HRMS (EI $^+$) calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{NO}_2$, 329.1416; found, 329.1417.

2-(1,2-Dimethyl-1*H*-indol-3-yl)-2-(5-methylfuran-2-yl)-1-phenylethanone (23d).

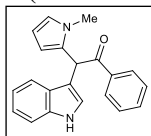
Yellow foam; yield = 65%; m.p. 112–114 °C.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 2.29 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 5.89–5.90 (m, 1H), 5.93 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.17 (s, 1H), 7.07–7.26 (m, 3H), 7.31–7.35 (m, 2H), 7.41–7.47 (m, 1H), 7.67 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.95–8.03 (m, 2H).

^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 10.9 (CH_3), 13.8 (CH_3), 29.7 (CH_3), 45.2 (CH), 105.6 (C), 106.3 (CH), 108.8 (CH), 109.6 (CH), 118.7 (CH), 119.6 (CH), 121.0 (CH), 126.8 (C), 128.5 ($2 \times \text{CH}$), 128.6 ($2 \times \text{CH}$), 132.8 (CH), 134.9 (C), 136.6 (C), 136.8 (C), 150.9 (C), 151.6 (C), 196.2 (C).

LRMS (70 eV, EI) m/z (%) 343 (M^+ , 2), 238 (100).

HRMS (EI $^+$) calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{NO}_2$, 343.1572; found, 343.1568.

2-(1*H*-Indol-3-yl)-2-(1-methyl-1*H*-pyrrol-2-yl)-1-phenylethanone (23e).

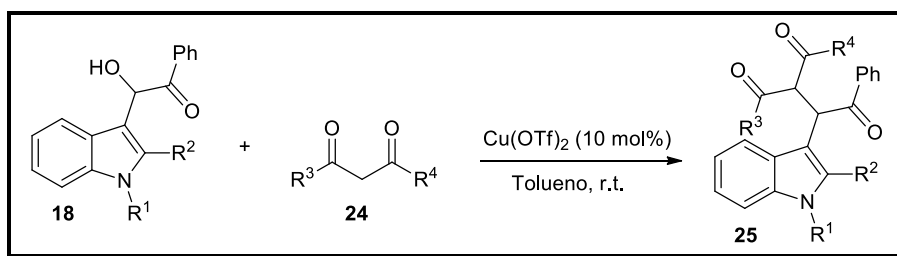
Yellow foam; yield = 50%; m.p. 144–146 °C.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 3.51 (s, 3H), 5.91–5.94 (m, 1H), 6.07 (dd, J = 3.6, 2.8 Hz, 1H), 6.21 (s, 1H), 6.63–6.67 (m, 1H), 6.83 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.10 (ddd, J = 8.0, 7.1, 1.1 Hz, 1H), 7.15–7.22 (m, 1H), 7.32 (dd, J = 8.0, 0.9 Hz, 1H), 7.38–7.46 (m, 2H), 7.49–7.57 (m, 2H), 8.01–8.08 (m, 2H), 8.23 (s, 1H).

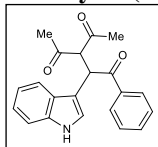
¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 34.2 (CH₃), 43.8 (CH), 107.0 (CH), 109.5 (CH), 111.5 (CH), 112.5 (C), 118.8 (CH), 119.8 (CH), 122.3 (CH), 122.9 (CH), 124.5 (CH), 126.5 (C), 128.7 (2 \times CH), 128.8 (2 \times CH), 129.7 (C), 133.1 (CH), 136.5 (C), 136.7 (C), 197.2 (C).

LRMS (70 eV, EI) m/z (%) 314 (M⁺, 3), 209 (100).

HRMS (EI⁺) calcd for C₂₁H₁₈N₂O, 314.1419; found, 314.1417.

2.4 Synthesis of Tricarbonyl Compounds 25

General Procedure: Cu(OTf)₂ (36 mg, 10 mol%) was added to a solution of the corresponding α -acyloin **18** (1 mmol) and the corresponding 1,3-dicarbonyl compound **24** (1 mmol) in toluene (4 ml) at r.t. The resulting mixture was stirred until the alcohol was consumed as determined by TLC. The crude reaction mixture was quenched with aqueous NaOH (0.5 M) and extracted with EtOAc (3 \times 10 ml), and the combined organic layers were dried over anhydrous Na₂SO₄ and concentrated at reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on deactivated silica gel using mixtures of hexane and EtOAc as eluents to obtain the corresponding tricarbonyl compounds **25**. In some cases the final product precipitates from the reaction mixture and could be isolated by simple filtration in pure form.

3-Acetyl-2-(1*H*-indol-3-yl)-1-phenylpentane-1,4-dione (25a).

Yellow solid; yield = 90%; m.p. 159–161 °C.

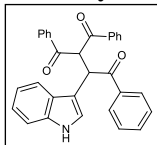
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 1.88 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 5.04 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 5.67 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.12–7.19 (m, 2H), 7.24–7.32 (m, 3H), 7.39 (at, J = 7.4 Hz, 1H), 7.71–7.75 (m, 1H), 7.93–7.96 (m, 2H), 8.28 (s, 1H).

^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 30.4 (CH_3), 31.6 (CH_3), 45.5 (CH), 70.3 (CH), 109.3 (C), 111.7 (CH), 119.0 (CH), 120.5 (CH), 122.7 (CH), 124.2 (C), 125.8 (C), 128.5 ($2 \times \text{CH}$), 128.8 ($2 \times \text{CH}$), 133.1 (CH), 135.9 (CH), 136.5 (C), 197.8 (C), 202.3 (C), 204.0 (C).

LRMS (70 eV, EI) m/z (%) 333 (M^+ , 6), 186 (100).

HRMS (EI^+) calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{NO}_3$, 333.1365; found, 333.1360.

2-Benzoyl-3-(1*H*-indol-3-yl)-1,4-diphenylbutane-1,4-dione (25b).



White solid; yield = 80%; m.p. 232–234 °C. ^{13}C NMR was consistent with the formation of rotamers.

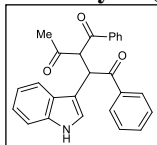
^1H NMR (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ (ppm) = 5.97 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 6.97 (td, J = 13.6, 6.1 Hz, 2H), 7.20–7.06 (m, 3H), 7.26 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.45–7.32 (m, 5H), 7.55 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.67 (t, J = 7.7 Hz, 3H), 7.94 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 8.02 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 10.82 (s, 1H).

^{13}C NMR (106.4 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$, T = 60 °C) δ (ppm) = 46.2, 58.4, 107.1, 118.1, 118.2, 125.1, 125.5, 127.1, 128.0, 128.1, 128.5, 132.8, 135.6, 136.0, 194.4, 195.8, 196.9.

LRMS (70 eV, EI) m/z (%) 457 (M^+ , 2); 105 (100).

HRMS (EI^+) calcd for $\text{C}_{31}\text{H}_{23}\text{NO}_3$, 457.1678; found 457.1677.

3-Benzoyl-2-(1*H*-indol-3-yl)-1-phenylpentane-1,4-dione (25c).



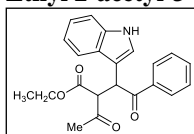
Isolated as a ca. 1.8:1 mixture of diastereoisomers. White foam; yield = 78%; R_f = 0.25 (hexane/EtOAc, 3/1).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 1.88 (s, 3H, one diast), 2.22 (s, 3H, one diast), 5.84 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 5.95–5.91 (m, 1H), 6.00 (dd, J = 11.0, 1.1 Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 7.14–7.00 (m, 3H), 7.22–7.15 (m, 4H), 7.34–7.25 (m, 6H), 7.44–7.35 (m, 3H), 7.53–7.44 (m, 3H), 7.63–7.54 (m, 1H), 7.67 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.84–7.80 (m, 1H), 7.89 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.03–7.97 (m, 4H), 8.10 (ad, J = 8.1 Hz, 3H), 8.48 (s, 1H).

^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 30.3 (CH_3), 30.6 (CH_3), 45.9 (CH), 46.1 (CH), 64.3 (CH), 65.6 (CH), 109.2 (C), 109.3 (C), 111.3 (CH), 111.7 (CH), 111.8 (CH), 118.9 (CH), 119.1 (CH), 120.2 (CH), 120.4 (CH), 122.3 (CH), 122.6 (CH), 122.7 (CH), 124.1 (CH), 124.4 (CH), 125.8 (C), 125.9 (C), 127.1 (CH), 128.4 (CH), 128.5 ($2 \times \text{CH}$), 128.6 (CH), 128.8 ($2 \times \text{CH}$), 128.95 (CH), 129.01 (C), 133.03 (CH), 133.07 (CH), 133.4 (CH), 133.8 (CH), 135.86 (C), 135.94 (C), 136.3 (C), 136.49 (C), 136.52 (C), 137.0 (C), 195.0 (C), 196.4 (C), 197.7 (C), 198.3 (C), 202.0 (C), 203.8 (C).

LRMS (70 eV, EI) m/z (%) 395 (M^+ , 15); 105 (100).

HRMS (EI^+) calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{21}\text{NO}_3$, 395.1521; found 395.1528.

Ethyl 2-acetyl-3-(1*H*-indol-3-yl)-4-oxo-4-phenylbutanoate (25d).

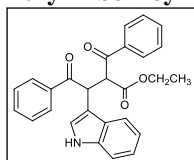
Isolated as a ca. 1.1:1 mixture of diastereoisomers. Yellow foam; yield = 68%; R_f = 0.25 (hexane/EtOAc, 2:1).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 0.88 (t, J = 7.1 Hz, 3H, one diast), 1.19 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.89 (s, 3H, one diast), 2.37 (s, 3H, one diast), 3.84 (qd, J = 7.1, 2.1 Hz, 2H, one diast), 4.09–4.20 (m, 2H, one diast), 4.74 (d, J = 11.0 Hz, 1H, one diast), 4.87 (d, J = 11.3 Hz, 1H, one diast), 5.66 (d, J = 11.4 Hz, 1H, one diast), 5.70 (d, J = 11.1 Hz, 1H, one diast), 7.01 (s, 1H, one diast), 7.02 (s, 1H, one diast), 7.10–7.19 (m, 4H, both diast), 7.21–7.32 (m, 6H, both diast), 7.35–7.43 (m, 2H, both diast), 7.73–7.83 (m, 2H), 7.90–8.03 (m, 4H), 8.42–8.58 (m, 2H).

^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 13.7 (CH_3), 14.0 (CH_3), 29.7 (CH_2), 32.1 (CH_2), 44.3 (CH), 44.6 (CH), 61.4 (CH), 61.6 (CH_2), 61.8 (CH_2), 63.7 (CH), 109.0 (C), 109.5 (C), 111.5 (CH), 111.6 (CH), 119.1 (CH), 119.2 (CH), 120.1 (CH), 120.4 (CH), 122.4 (CH), 122.6 (CH), 124.1 (CH), 124.4 (CH), 125.8 (C), 126.1 (C), 128.47 ($2 \times \text{CH}$), 128.50 ($2 \times \text{CH}$), 128.8 ($4 \times \text{CH}$), 133.0 ($2 \times \text{CH}$), 135.9 (C), 136.37 (C), 136.42 (C), 168.2 (C), 168.6 (C), 197.7 (C), 197.9 (C), 202.1 (C), 203.8 (C), one aromatic carbon peak was missing due to overlapping.

LRMS (70 eV, EI) m/z (%) 363 (M^+ , 10), 170 (100).

HRMS (EI^+) calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{NO}_4$, 363.1471; found, 363.1470.

Ethyl 2-benzoyl-3-(1*H*-indol-3-yl)-4-oxo-4-phenylbutanoate (25e).

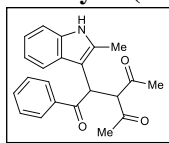
Isolated as a ca. 1:1 mixture of diastereoisomers. White solid; yield = 80%; m.p. 149–151 °C.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 0.76 (t, J = 7.1 Hz, 3H, one diast), 1.12 (t, J = 7.1 Hz, 3H, one diast), 3.67–3.80 (m, 2H, one diast), 4.13 (q, J = 7.1 Hz, 2H, one diast), 5.48 (d, J = 8.8 Hz, 1H, one diast), 5.69 (d, J = 9.1 Hz, 1H, one diast), 5.92 (d, J = 11.0 Hz, 1H, one diast), 5.99 (d, J = 10.9 Hz, 1H, one diast), 6.95 (s, 1H, one diast), 7.07–7.10 (m, 3H), 7.16–7.20 (m, 3H), 7.26–7.33 (m, 5H), 7.38–7.45 (m, 2H), 7.48 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.58 (at, J = 7.3 Hz, 2H), 7.71 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.83 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 8.01–8.05 (m, 4H), 8.14 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 8.45 (s, 1H).

^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 13.6 (CH_3), 14.0 (CH_3), 44.9 (CH), 45.4 (CH), 56.2 (CH), 59.1 (CH), 61.6 (CH_2), 61.8 (CH_2), 109.4 (C), 109.7 (C), 111.2 (CH), 111.5 (CH), 119.1 (CH), 119.4 (CH), 120.2 (CH), 120.3 (CH), 122.3 (CH), 122.5 (CH), 124.2 (CH), 126.0 (C), 126.3 (C), 128.2 (CH), 128.5 ($2 \times \text{CH}$), 128.7 (CH), 128.8 (CH), 128.9 ($2 \times \text{CH}$), 129.0 ($2 \times \text{CH}$), 133.0 ($2 \times \text{CH}$), 133.2 (CH), 133.8 (CH), 136.0 (C), 136.04 (C), 136.1 (C), 136.2 (C), 136.5 (C), 136.9 (C), 168.7 (C), 168.9 (C), 193.9 (C), 196.0 (C), 197.7 (C), 198.2 (C).

LRMS (70 eV, EI) m/z (%) 425 (M^+ , 13), 105 (100).

HRMS (EI^+) calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{23}\text{NO}_4$, 425.1627; found, 425.1626.

3-Acetyl-2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)-1-phenylpentane-1,4-dione (25f).

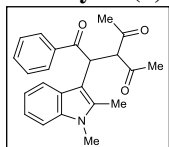
White solid; yield = 93%; m.p. 143–145 °C; ^1H and ^{13}C NMR were consistent with the formation of rotamers.

^1H NMR (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ (ppm) = 1.77 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.35 (bs, 3H), 5.13 (bs, 1H), 5.42 (bs, 1H), 6.89–6.96 (m, 2H), 7.08–7.23 (m, 1H), 7.34–7.47 (m, 4H), 7.85 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 10.97 (s, 1H).

^{13}C NMR (100.6 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ (ppm) = 11.1 (CH_3), 29.7 (CH_3), 31.0 (bs, CH_3), 44.1 (bs, CH), 66.0 (bs, CH), 102.1 (CH), 110.4 (CH), 117.4 (bs, C), 118.7 (CH), 120.1 (CH), 126.0 (bs, C), 127.6 ($2 \times \text{CH}$), 127.8 (C), 128.2 ($2 \times \text{CH}$), 128.5 (C), 132.5 (CH), 133.5 (bs, C), 134.9 (bs, C), 135.3 (C), 135.4 (CH), 201.6 (C), 203.3 (C), one aromatic carbon peak was missing due to overlapping.

LRMS (70 eV, EI) m/z (%) 347 (M^+ , 9), 200 (100).

HRMS (EI $^+$) calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{NO}_3$, 347.1521; found, 347.1520.

3-Acetyl-2-(1,2-dimethyl-1H-indol-3-yl)-1-phenylpentane-1,4-dione (25g).

White solid; yield = 76%; m.p. 147–149 °C; ^1H and ^{13}C NMR were consistent with the formation of rotamers.

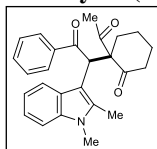
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 1.82 (bs, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.47 (bs, 3H), 3.53 (bs, 3H), 5.29 (bs, 1H), 5.58 (bs, 1H), 7.04–7.17 (m, 3H), 7.24–7.32 (m, 2H), 7.35–7.42 (m, 1H), 7.64 (bs, 1H), 7.90 (ad, J = 6.2 Hz, 2H).

^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 10.7 (CH_3), 29.8 (CH_3), 30.6 (bs, CH_3), 32.6 (bs, CH_3), 46.4 (bs, CH), 67.2 (bs, CH), 103.5 (CH), 109.0 (CH), 118.8 (bs, C), 119.9 (CH), 121.1 (CH), 126.1 (bs, C), 128.4 ($2 \times \text{CH}$), 128.5 ($2 \times \text{CH}$), 132.8 (CH), 134.9 (bs, C), 136.3 (bs, C), 136.9 (bs, C), 198.0 (bs, C), 201.4 (C), 203.4 (C).

LRMS (70 eV, EI) m/z (%) 361 (M^+ , 20), 214 (100).

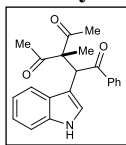
HRMS (EI $^+$) calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{NO}_3$, 361.1678; found, 361.1680.

2-Acetyl-2-(1H-indol-3-yl)cyclohexanone (25h): Isolated as a mixture of diastereoisomers ca. 5:1. Data for the major one. White foam; yield = 10%.



^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 1.37–1.57 (m, 2H both diast), 1.84–2.00 (m, 3H both diast), 2.05 (s, 3H), 2.11–2.25 (m, 2H), 2.33–2.62 (m, 3H both diast), 2.96 (td, J = 13.8, 3.9 Hz, 1H), 5.68 (s, 1H), 6.91–6.97 (m, 1H), 7.09–7.41 (m, 8H), 7.50–7.57 (m, 1H), 7.81–7.91 (m, 2H), 8.35 (s, 1H).

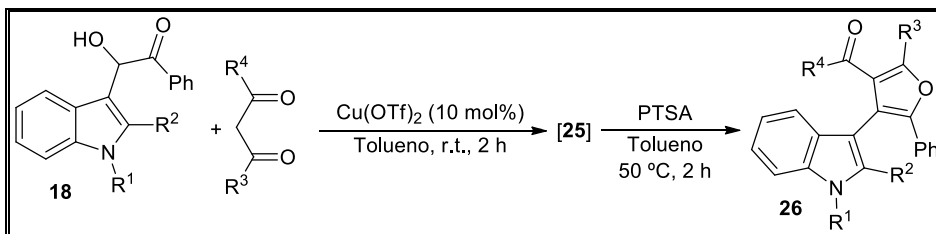
^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 23.3 (CH_3), 23.5 (CH_2), 27.3 (CH_2), 30.2 (CH_2), 42.0 (CH_2), 46.9 (CH), 71.2 (C), 107.5 (CH), 111.7 (CH), 118.3 (CH), 120.5 (CH), 122.6 (CH), 125.2 (CH), 126.9 (C), 128.37 ($2 \times \text{CH}$), 128.41 ($2 \times \text{CH}$), 132.5 (C), 136.2 (C), 137.4 (C), 198.3 (C), 206.4 (C), 209.2 (C).

3-Acetyl-2-(1*H*-indol-3-yl)-3-methyl-1-phenylpentane-1,4-dione (25i).

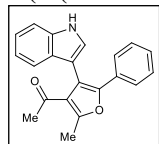
White solid; yield = 6%; m.p. 145–147 °C.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 1.84 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 6.01 (s, 1H), 7.00 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.10–7.21 (m, 2H), 7.22–7.42 (m, 4H), 7.61–7.66 (m, 1H), 7.85–7.91 (m, 2H), 8.30 (s, 1H).

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 27.6 (CH₃), 27.7 (CH₃), 48.7 (CH), 70.7 (C), 111.5 (CH), 119.3 (CH), 120.5 (CH), 122.6 (CH), 125.5 (C), 126.7 (C), 128.46 (2 \times CH), 128.54 (2 \times CH), 132.7 (CH), 136.3 (C), 136.9 (C), 198.8 (C), 205.9 (C), 207.7 (C).

2.5 Synthesis of Furanylindoles 26

General Procedure: Cu(OTf)₂ (36 mg, 10 mol%) was added to a solution of the corresponding α -acyloin **18** (1 mmol) and dicarbonyl compound (1 mmol) in toluene (4 ml) at r.t. The resulting mixture was stirred for 2 h at r.t. Then, PTSA (9 mg, 10 mol%) was added and the reaction was heated at 50 °C until the corresponding intermediate tricarbonyl derivative **25** was consumed as determined by TLC. The crude reaction mixture was quenched with aqueous NaOH (0.5 M) and extracted with CH₂Cl₂ (3 \times 15 ml), and the combined organic layers were dried over anhydrous Na₂SO₄ and concentrated at reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on deactivated silica gel using mixtures of hexane and EtOAc as eluents to obtain the corresponding furanylindoles **26**.

1-(4-(1*H*-Indol-3-yl)-2-methyl-5-phenylfuran-3-yl)ethanone (26a).

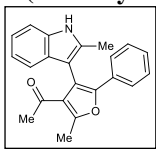
Yellow solid; yield = 80%; m.p. 151–153 °C.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 1.85 (s, 3H), 2.70 (s, 3H), 7.09–7.19 (m, 5H), 7.24–7.30 (m, 1H), 7.37–7.47 (m, 4H), 8.43 (s, 1H).

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 14.9 (CH₃), 30.1 (CH₃), 108.5 (C), 111.5 (CH), 113.3 (C), 119.8 (CH), 120.5 (CH), 122.7 (CH), 123.8 (CH), 125.2 (2 \times CH), 125.5 (C), 127.3 (CH), 127.9 (C), 128.3 (2 \times CH), 130.6 (C), 136.3 (C), 148.6 (C), 157.8 (C), 197.0 (C).

LRMS (70 eV, EI) m/z (%) 315 (M⁺, 100).

HRMS (EI⁺) calcd for C₂₁H₁₇NO₂, 315.1259, found, 315.1259.

1-(2-Methyl-4-(2-methyl-1*H*-indol-3-yl)-5-phenylfuran-3-yl)ethanone (26b).

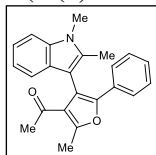
Yellow solid; yield = 90%; m.p. 128–130 °C.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 1.84 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.72 (s, 3H), 7.07 (ddd, J = 7.9, 7.2, 0.9 Hz, 1H), 7.12–7.23 (m, 4H), 7.31 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.35–7.42 (m, 3H), 8.29 (s, 1H).

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 12.2 (CH₃), 14.9 (CH₃), 29.7 (CH₃), 105.5 (C), 110.6 (CH), 113.1 (C), 119.1 (CH), 120.4 (CH), 121.9 (CH), 124.8 (2 \times CH), 125.2 (C), 127.2 (CH), 128.5 (2 \times CH), 129.0 (C), 130.8 (C), 133.0 (C), 135.8 (C), 148.5 (C), 158.1 (C), 196.9 (C).

LRMS (70 eV, EI) m/z (%) 329 (M⁺, 100).

HRMS (EI⁺) calcd for C₂₂H₁₉NO₂, 329.1416, found, 329.1417.

1-(4-(1,2-Dimethyl-1*H*-indol-3-yl)-2-methyl-5-phenylfuran-3-yl)ethanone (26c).

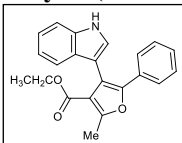
Yellow solid; yield = 84%; m.p. 181–183 °C.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 1.78 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.71 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 7.02–7.10 (m, 1H), 7.12–7.21 (m, 3H), 7.22–7.26 (m, 1H), 7.31 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.34–7.41 (m, 3H).

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 11.0 (CH₃), 14.9 (CH₃), 29.8 (CH₃), 30.0 (CH₃), 104.8 (C), 109.0 (CH), 113.6 (C), 119.2 (CH), 120.1 (CH), 121.5 (CH), 124.8 (2 \times CH), 125.4 (C), 127.2 (CH), 128.1 (C), 128.5 (2 \times CH), 131.0 (C), 134.9 (C), 137.3 (C), 148.5 (C), 158.0 (C), 196.8 (C).

LRMS (70 eV, EI) m/z (%) 343 (M⁺, 100).

HRMS (EI⁺) calcd for C₂₃H₂₁NO₂, 343.1572, found, 343.1574.

Ethyl 4-(1*H*-indol-3-yl)-2-methyl-5-phenylfuran-3-carboxylate (26d).

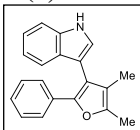
Brown solid; yield = 67%; m.p. 179–181 °C.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 0.85 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 2.72 (s, 3H), 4.01 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 7.04 (at, J = 7.5 Hz, 1H), 7.11–7.23 (m, 5H), 7.32 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.38–7.48 (m, 3H), 8.27 (s, 1H).

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 13.7 (CH₃), 14.5 (CH₃), 59.9 (CH₂), 108.5 (C), 111.1 (CH), 114.4 (C), 116.6 (C), 119.8 (CH), 120.3 (CH), 122.1 (CH), 123.9 (CH), 125.5 (2 \times CH), 127.3 (CH), 127.9 (C), 128.3 (2 \times CH), 130.8 (C), 136.2 (C), 148.6 (C), 158.4 (C), 164.4 (C).

LRMS (70 eV, EI) m/z (%) 345 (M⁺, 100).

HRMS (EI⁺) calcd for C₂₂H₁₉N₃, 345.1365; found, 345.1368.

3-(4,5-Dimethyl-2-phenylfuran-3-yl)-1*H*-indole (26i).

Yellow solid; yield = 58%; m.p. 116–118 °C.

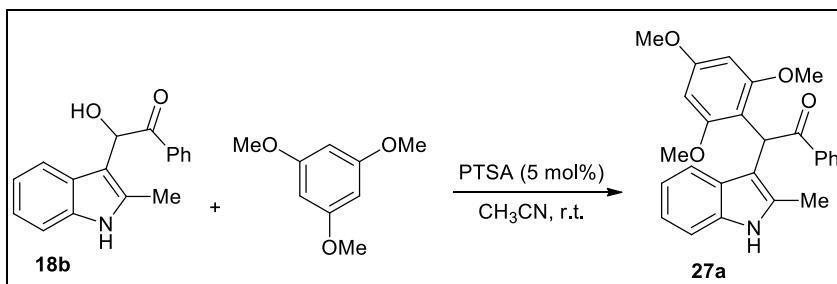
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 1.86 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 7.06–7.21 (m, 5H), 7.26 (at, J = 7.5 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 8.21 (s, 1H).

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 9.1 (CH₃), 12.0 (CH₃), 109.5 (C), 111.2 (CH), 116.5 (C), 118.1 (C), 119.9 (CH), 120.6 (CH), 122.3 (CH), 123.3 (CH), 124.8 (2 \times CH), 126.3 (CH), 127.1 (C), 128.2 (2 \times CH), 131.9 (C), 136.3 (C), 146.6 (C), 147.1 (C).

LRMS (70 eV, EI) m/z (%) 287 (M⁺, 100).

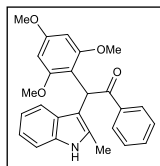
HRMS (EI⁺) calcd for C₂₀H₁₇NO, 287.1310; found, 287.1310

2.6 Synthesis of α -(Trimethoxyphenyl) Carbonyl Compound 27a



General Procedure: PTSA (9 mg, 5 mol%) was added to a solution of the corresponding α -acyloin **18b** (265.3 mg, 1 mmol) 1,3,5-trimethoxybenzene (168.2 mg, 1 mmol) in MeCN (2 ml). The resulting reaction mixture was stirred at r.t. until the alcohol was consumed as determined by TLC. The crude mixture was quenched with aqueous NaOH (0.5 M) and extracted with EtOAc (3 \times 15 ml), and the combined organic layers were dried over anhydrous Na₂SO₄ and concentrated at reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography using mixtures of hexane and EtOAc as eluents to obtain the corresponding α -(indol-3-yl) carbonyl compounds derivatives **27a**.

2-(2-Methyl-1H-indol-3-yl)-1-phenyl-2-(2,4,6-trimethoxyphenyl)ethanone (**27a**).



White foam; yield = 38%; R_f = 0.19 (hexane/EtOAc, 1:1).

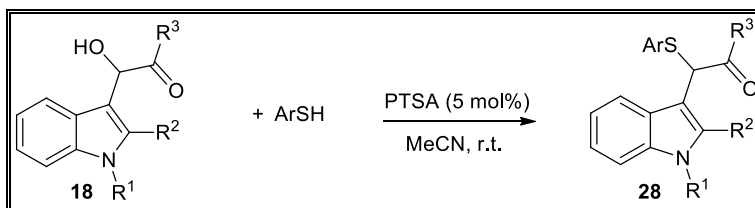
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 2.24 (s, 3H), 3.65 (s, 6H), 3.74 (s, 3H), 6.07 (s, 2H), 6.21 (s, 1H), 6.98–7.04 (m, 2H), 7.12–7.20 (m, 1H), 7.24–7.34 (m, 2H), 7.35–7.42 (m, 1H), 7.52 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.86–7.81 (m, 2H).

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 12.6 (CH₃), 42.3 (CH), 55.3 (CH₃), 55.6 (2 \times CH₃), 91.1 (2 \times CH), 109.5 (C), 110.0 (C), 110.4 (CH), 119.1 (CH), 119.5 (CH), 128.08 (2 \times CH), 128.12 (2 \times CH), 129.1 (C), 131.8 (CH), 132.7 (C), 135.2 (C), 137.6 (C), 158.3 (2 \times C), 160.3 (C), 198.7 (C).

LRMS (70 eV, EI): m/z (%) 415 (M⁺, 9), 310 (100).

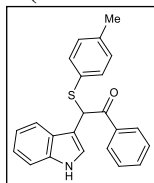
HRMS (EI⁺) calcd for C₂₆H₂₅NO₄, 415.1784; found, 415.1779.

2.7 Synthesis of α -(Indol-3-yl) Carbonyl Compounds 28



General Procedure: PTSA (9 mg, 5 mol%) was added to a solution of the corresponding α -acyloin **18** (1 mmol) and thiophenol (1 mmol) in MeCN (2 ml). The resulting reaction mixture was stirred at r.t. until the alcohol was consumed as determined by TLC. The crude mixture was quenched with aqueous NaOH (0.5 M) and extracted with CH_2Cl_2 (3×10 ml), and the combined organic layers were dried over anhydrous Na_2SO_4 and concentrated at reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography using mixtures of hexane and EtOAc as eluents to obtain the corresponding α -(indol-3-yl) carbonyl compounds derivatives **28**.

2-(1*H*-Indol-3-yl)-1-phenyl-2-(*p*-tolylthio)ethanone (28a).



White solid; yield = 87%; m.p. 113–115 °C.

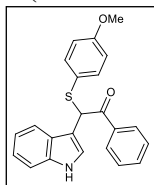
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 2.29 (s, 3H), 6.22 (s, 1H), 7.02 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.10 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.18–7.27 (m, 4H), 7.32–7.42 (m, 3H), 7.51 (at, J = 7.3 Hz, 1H), 7.82–7.86 (m, 1H), 8.02 (ad, J = 7.7 Hz, 2H), 8.39 (s, 1H).

^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 21.2 (CH_3), 51.4 (CH), 110.0 (C), 111.7 (CH), 119.0 (CH), 120.1 (CH), 122.5 (CH), 125.0 (CH), 126.0 (C), 128.6 ($2 \times \text{CH}$), 128.8 ($2 \times \text{CH}$), 129.6 ($2 \times \text{CH}$), 130.4 (C), 133.2 (CH), 134.0 ($2 \times \text{CH}$), 136.1 (C), 136.3 (C), 138.3 (C), 194.9 (C).

LRMS (70 eV, EI) m/z (%) 357 (M^+ , 4), 234 (100).

HRMS (EI $^+$) calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{NOS}$, 357.1187; found, 357.1185.

2-(1*H*-Indol-3-yl)-2-((4-methoxyphenyl)thio)-1-phenylethanone (28b).



Brown solid; yield = 83%; R_f = 0.25 (hexane/EtOAc, 6:1).

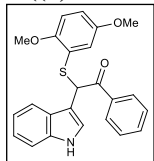
^1H NMR (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$) δ (ppm) = 3.73 (s, 3H), 6.45 (s, 1H), 6.73–6.81 (m, 2H), 7.06–7.26 (m, 4H), 7.29 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.37–7.56 (m, 4H), 7.90 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.08–8.12 (m, 1H), 10.27 (s, 1H).

^{13}C NMR (75.4 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$) δ (ppm) = 52.9 (CH_3), 55.5 (CH), 110.4 (C), 112.4 (CH), 114.9 ($2 \times \text{CH}$), 120.1 (CH), 120.2 (CH), 122.6 (CH), 125.3 (C), 126.4 (CH), 127.0 (C), 129.3 ($2 \times \text{CH}$), 129.5 ($2 \times \text{CH}$), 133.7 (CH), 137.0 ($2 \times \text{CH}$), 137.1 (C), 137.5 (C), 160.8 (C), 195.1 (C).

LRMS (70 eV, EI) m/z (%) 373 (M^+ , 3), 234 (100).

HRMS (EI $^+$) calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{NO}_2\text{S}$, 373.1136; found, 373.1136.

2-((2,5-Dimethoxyphenyl)thio)-2-(1*H*-indol-3-yl)-1-phenylethanone (28c).



White foam; yield = 76%; R_f = 0.25 (hexane/EtOAc, 4:1).

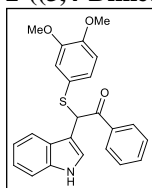
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 3.53 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 6.45 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 6.73 (s, 2H), 6.81 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.11–7.23 (m, 3H), 7.25–7.40 (m, 3H), 7.46 (at, J = 7.3 Hz, 1H), 7.79–7.84 (m, 1H), 7.98 (ad, J = 7.9 Hz, 2H), 8.56 (s, 1H).

^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 49.2 (CH), 55.7 (CH_3), 56.2 (CH_3), 110.0 (C), 111.6 (CH), 111.9 (CH), 114.7 (CH), 119.0 (CH), 119.2 (CH), 120.1 (CH), 122.5 (CH), 123.6 (C), 124.7 (CH), 126.2 (C), 128.6 ($2 \times \text{CH}$), 128.7 ($2 \times \text{CH}$), 133.1 (CH), 136.2 (C), 136.4 (C), 153.2 (C), 153.3 (C), 195.4 (C).

LRMS (70 eV, EI) m/z (%) 387 $[(\text{M}-\text{O})^+]$, 25], 282 (100).

HRMS (EI^+) calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{NO}_3\text{S}$ ($\text{M}-\text{O})^+$, 387.1293; found, 387.1295.

2-((3,4-Dimethoxyphenyl)thio)-2-(1H-indol-3-yl)-1-phenylethanone (28d).



Orange oil; yield = 75%; R_f = 0.34 (hexane/EtOAc, 5:1).

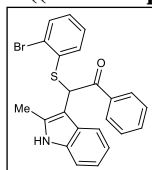
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 3.48 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 6.14 (s, 1H), 6.54 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.94 (dd, J = 8.3, 2.0 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.17–7.28 (m, 2H), 7.31–7.44 (m, 3H), 7.51 (at, J = 7.3 Hz, 1H), 7.78–7.83 (m, 1H), 8.00 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 8.43 (s, 1H).

^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 51.3 (CH_3), 55.6 (CH_3), 55.9 (CH_3), 109.9 (C), 111.1 (CH), 111.5 (CH), 118.3 (CH), 119.1 (CH), 120.1 (CH), 122.6 (CH), 124.2 (C), 125.2 (CH), 126.2 (C), 128.4 (CH), 128.7 ($2 \times \text{CH}$), 128.8 ($2 \times \text{CH}$), 133.2 (CH), 136.1 (C), 136.2 (C), 148.3 (C), 149.6 (C), 194.9 (C).

LRMS (70 eV, EI) m/z (%) 387 $[(\text{M}-\text{O})^+]$, 19], 282 (100).

HRMS (EI^+) calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{NO}_3\text{S}$ ($\text{M}-\text{O})^+$, 387.1293; found, 387.1294.

2-((2-Bromophenyl)thio)-2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)-1-phenylethanone (28e): Black solid; yield = 78%; m.p. 99–101 °C.



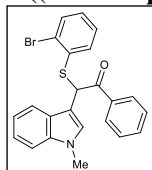
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 2.21 (s, 3H), 6.38 (s, 1H), 6.95–7.05 (m, 2H), 7.06–7.13 (m, 3H), 7.16–7.21 (m, 1H), 7.31 (at, J = 7.5 Hz, 2H), 7.43 (dd, J = 8.3, 6.4 Hz, 1H), 7.56 (dd, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.71 (dd, J = 5.9, 3.2 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.90–7.94 (m, 2H).

^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 12.0 (CH_3), 52.8 (CH), 105.7 (C), 110.5 (CH), 119.0 (CH), 120.3 (CH), 121.7 (CH), 127.1 (C), 127.6 (CH), 128.66 ($2 \times \text{CH}$), 128.70 ($2 \times \text{CH}$), 128.9 (C), 129.2 (CH), 133.0 (CH), 133.2 (CH), 134.1 (C), 135.3 (C), 135.6 (C), 135.7 (CH), 135.9 (C), 194.4 (C).

LRMS (70 eV, EI) m/z (%) 435 $[(\text{M}+2)^+]$, 3], 437 (M^+ , 3), 248 (100).

HRMS (EI^+) calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{BrNOS}$, 435.0292; found, 435.0291.

2-((2-Bromophenyl)thio)-2-(1-methyl-1H-indol-3-yl)-1-phenylethanone (28f).



Orange solid; yield = 86%; m.p. 129–131 °C.

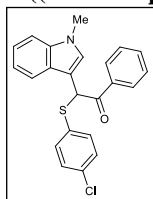
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 3.67 (s, 3H), 6.51 (s, 1H), 7.00–7.09 (m, 2H), 7.10 (s, 1H), 7.21 (ddd, J = 7.8, 6.6, 3.8 Hz, 1H), 7.26–7.31 (m, 3H), 7.37 (at, J = 7.8 Hz, 2H), 7.49 (at, J = 7.4 Hz, 1H), 7.55–7.59 (m, 1H), 7.80–7.86 (m, 1H), 7.98–8.04 (m, 2H).

^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 33.0 (CH_3), 50.1 (CH), 107.7 (C), 109.7 (CH), 119.1 (CH), 120.0 (CH), 122.3 (CH), 126.6 (C), 126.8 (C), 127.8 (CH), 128.6 (CH), 128.7 ($2 \times \text{CH}$), 128.8 ($2 \times \text{CH}$), 129.3 (CH), 133.1 (CH), 133.3 (CH), 135.9 (C), 136.2 (C), 137.2 (C), 194.4 (C), one aromatic carbon peak was missing due to overlapping.

LRMS (70 eV, EI) m/z (%) 435 [$(\text{M}+2)^+$, 1], 437 (M^+ , 1), 248 (100).

HRMS (EI $^+$) calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{BrNOS}$, 435.0292; found, 435.0293.

2-((4-Chlorophenyl)thio)-2-(1-methyl-1H-indol-3-yl)-1-phenylethanone (28g).



White solid; yield = 89%; m.p. 114–116 °C.

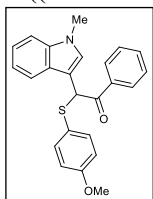
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 3.67 (s, 3H), 6.25 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 7.14–7.28 (m, 5H), 7.28–7.34 (m, 2H), 7.36–7.44 (m, 2H), 7.48–7.55 (m, 1H), 7.77–7.83 (m, 1H), 7.98–8.03 (m, 2H).

^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 32.9 (CH_3), 51.1 (CH), 108.0 (C), 109.7 (CH), 119.0 (CH), 119.9 (CH), 122.3 (CH), 126.4 (C), 128.7 ($2 \times \text{CH}$), 128.8 ($2 \times \text{CH}$), 128.9 ($2 \times \text{CH}$), 129.4 (CH), 132.7 (C), 133.3 (CH), 134.2 (C), 135.0 ($2 \times \text{CH}$), 135.9 (C), 137.1 (C), 194.3 (C).

LRMS (70 eV, EI) m/z (%) 393 [$(\text{M}+2)^+$, 1], 391 (M^+ , 3), 248 (100).

HRMS (EI $^+$) calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{ClNOS}$, 391.0798; found, 391.0799.

2-((4-Methoxyphenyl)thio)-2-(1-methyl-1H-indol-3-yl)-1-phenylethanone (28h).



Yellow solid; yield = 87%; m.p. 145–147 °C.

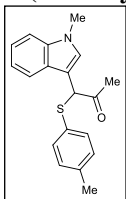
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 3.67 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 6.17 (s, 1H), 6.72–6.78 (m, 2H), 7.06 (s, 1H), 7.20–7.27 (m, 3H), 7.28–7.33 (m, 2H), 7.40 (at, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.51 (at, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.80–7.84 (m, 1H), 8.02 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H).

^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 32.8 (CH_3), 51.3 (CH), 55.3 (CH_3), 108.4 (C), 109.5 (CH), 114.2 ($2 \times \text{CH}$), 119.0 (CH), 119.7 (CH), 122.1 (CH), 124.2 (C), 126.6 (CH), 128.6 ($2 \times \text{CH}$), 128.7 ($2 \times \text{CH}$), 129.4 (C), 133.0 (CH), 136.2 (C), 136.8 ($2 \times \text{CH}$), 136.9 (C), 160.1 (C), 194.6 (C).

LRMS (70 eV, EI) m/z (%) 387 (M^+ , 1), 139 (100).

HRMS (EI $^+$) calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{NO}_2\text{S}$ ($\text{M}-\text{C}_7\text{H}_5\text{O}$) $^+$, 282.0953; found, 282.0951.

1-(1-Methyl-1H-indol-3-yl)-1-(p-tolylthio)propan-2-one (28i).



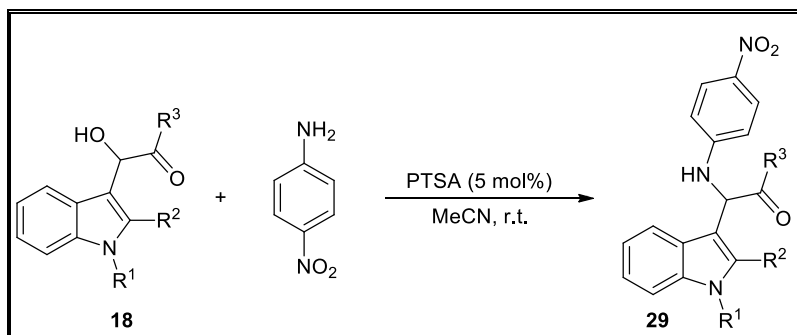
Yellow foam; yield = 70%; R_f = 0.30 (hexane/EtOAc, 5/1).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 2.28 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 5.29 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.12–7.15 (m, 2H), 7.21 (ddd, $J = 8.0, 6.5, 1.6$ Hz, 1H), 7.27–7.37 (m, 4H), 7.71–7.75 (m, 1H).

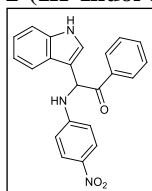
^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 21.1 (CH_3), 26.8 (CH_3), 32.8 (CH_3), 56.0 (CH), 107.9 (C), 109.5 (CH), 119.1 (CH), 119.7 (CH), 122.2 (CH), 126.6 (C), 128.4 (CH), 129.7 ($2 \times \text{CH}$), 130.2 (C), 133.0 ($2 \times \text{CH}$), 137.0 (C), 138.0 (C), 203.3 (C).

LRMS (70 eV, EI) m/z (%) 309 (M^+ , 2), 186 (100).

HRMS (EI $^+$) calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{NOS}$, 309.1187, found 309.1187.

2.8 Synthesis of α -(Indol-3-yl) Carbonyl Compounds 29

General Procedure: PTSA (9 mg, 5 mol%) was added to a solution of the corresponding α -acyloin **18** (1 mmol) and 4-nitroaniline (151.8 mg, 1.1 mmol) in MeCN (2 ml). The resulting reaction mixture was stirred at r.t. until the alcohol was consumed as determined by TLC. The crude mixture was quenched with aqueous NaOH (0.5 M) and extracted with CH_2Cl_2 (3×10 ml), and the combined organic layers were dried over anhydrous Na_2SO_4 and concentrated at reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography using mixtures of hexane and EtOAc as eluents to obtain the corresponding α -(indol-3-yl) carbonyl compounds derivatives **29**

2-(1*H*-Indol-3-yl)-2-((4-nitrophenyl)amino)-1-phenylethanone (29a).

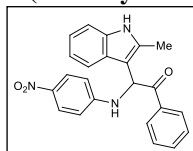
Yellow foam; yield = 65%; R_f = 0.25 (hexane/EtOAc, 2:1).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 6.05 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 6.40 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 6.56–6.67 (m, 2H), 7.15–7.28 (m, 3H), 7.31–7.44 (m, 3H), 7.47–7.56 (m, 1H), 7.73–7.81 (m, 1H), 7.95–8.09 (m, 4H), 8.44 (s, 1H).

$^{13}\text{C NMR}$ (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 55.1 (CH), 111.0 (CH), 111.96 (CH), 112.03 (CH), 113.5 (C), 118.8 (CH), 120.9 (CH), 123.1 (CH), 124.7 (CH), 125.4 (C), 126.4 (CH), 126.5 (CH), 128.8 (2 \times CH), 128.9 (2 \times CH), 133.9 (CH), 134.5 (C), 136.5 (C), 138.4 (C), 151.8 (C), 195.3 (C).

LRMS (70 eV, EI) m/z (%) 266 [(M-C $_7\text{H}_5\text{O}$) $^+$, 100].

HRMS (EI $^+$) calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_3$ (M-C $_7\text{H}_5\text{O}$) $^+$, 266.0930; found, 266.0930.

2-(2-Methyl-1*H*-indol-3-yl)-2-((4-nitrophenyl)amino)-1-phenylethanone (29b).

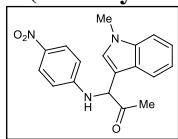
Yellow solid; yield = 88%; m.p. 95–97 $^\circ\text{C}$.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 2.46 (s, 3H), 6.21–6.33 (m, 2H), 6.56 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 7.09–7.26 (m, 3H), 7.35 (at, J = 7.4 Hz, 2H), 7.47 (at, J = 7.3 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.92–8.01 (m, 4H), 8.18 (s, 1H).

$^{13}\text{C NMR}$ (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 12.5 (CH $_3$), 54.9 (CH), 105.7 (C), 111.1 (CH), 112.0 (2 \times CH), 117.7 (CH), 120.6 (CH), 121.9 (CH), 126.4 (2 \times CH), 126.7 (C), 128.4 (2 \times CH), 128.7 (2 \times CH), 133.7 (CH), 134.1 (C), 134.8 (C), 135.3 (C), 138.1 (C), 151.7 (C), 194.6 (C).

LRMS (70 eV, EI) m/z (%) 280 [(M-C $_7\text{H}_5\text{O}$) $^+$, 100].

HRMS (EI $^+$): calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_3$ (M-C $_7\text{H}_5\text{O}$) $^+$, 280.1086; found, 280.1081.

1-(1-Methyl-1H-indol-3-yl)-1-((4-nitrophenyl)amino)propan-2-one (29c).

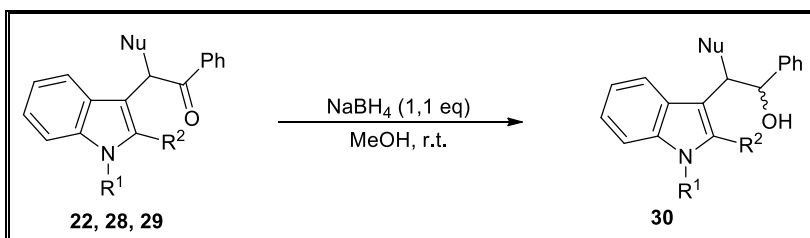
Slightly contaminated with *p*-nitroaniline. Yellow foam; yield = 67%; R_f = 0.25 (hexane/EtOAc, 4:1).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 2.20 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 5.40 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.22 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.49–6.56 (m, 2H), 7.13 (s, 1H), 7.17–7.38 (m, 3H), 7.67 (dt, J = 7.9, 1.1 Hz, 1H), 7.94–7.98 (m, 2H).

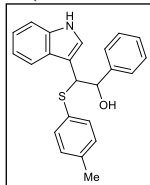
$^{13}\text{C NMR}$ (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 26.7 (CH_3), 33.2 (CH_3), 59.5 (CH), 109.0 (C), 110.2 (CH), 112.1 ($2 \times \text{CH}$), 118.7 (CH), 120.4 (CH), 122.7 (CH), 126.1 (C), 126.3 ($2 \times \text{CH}$), 128.4 (CH), 137.5 (C), 138.4 (C), 151.4 (C), 203.1 (C).

LRMS (70 eV, EI) m/z (%) 323 (M^+ , 5), 280 (100).

HRMS (EI $^+$) calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_3$, 323.1270; found, 323.1271.

2.9 Synthesis of Tryptophol Derivatives 30

General Procedure: To a stirred solution of the corresponding α -(indol-3-yl) carbonyl compound derivative **22**, **28**, or **29** (0.5 mmol) in MeOH (5 ml), NaBH_4 (20.8 mg, 0.6 mmol) was added portionwise at 0 °C. After 1 h at r.t. the crude mixture was quenched with a saturated aqueous solution of NH_4Cl (5 ml) and extracted with CH_2Cl_2 (3×10 ml). The combined organic layers were dried over anhydrous Na_2SO_4 and concentrated at reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography using mixtures of hexane and EtOAc as eluents to obtain the corresponding tryptophol derivatives **30**.

2-(1H-Indol-3-yl)-1-phenyl-2-(*p*-tolylthio)ethanol (30a).

Generated and isolated as a ca. 2:1 mixture of diastereoisomers. Yellow solid; yield = 78%; m.p. 151–153 °C.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 2.29 (s, 3H, one diast), 2.32 (s, 3H, one diast), 3.02 (bs, 1H, one diast), 3.64 (bs, 1H, one diast), 4.71 (d, J = 8.3 Hz, 1H, one diast), 4.84 (d, J = 4.8 Hz, 1H, one diast), 5.08 (d, J = 8.4 Hz, 1H, one diast), 5.12 (d, J = 4.8 Hz, 1H, one diast), 6.63 (d, J = 2.4 Hz, 1H, one diast), 6.99 (d, J = 8.3 Hz, 1H, one diast), 7.06–7.12 (m, 7H), 7.13–7.23 (m, 10H), 7.23–7.29 (m, 3H), 7.31 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 7.9 Hz, 1H, one diast), 7.69 (d, J = 7.6 Hz, 1H, one diast), 7.87 (s, 1H, one diast), 8.07 (s, 1H, one diast).

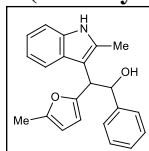
$^{13}\text{C NMR}$ (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 21.2 (CH_3), 21.3 (CH_3), 54.2 (CH), 56.4 (CH), 74.4 (CH), 75.1 (CH), 111.29 (CH), 111.32 (CH), 111.4 (C), 113.63 (C), 119.3 (CH), 119.5 (CH), 119.76 (CH), 119.79 (CH), 122.3 (CH), 123.5 (CH), 124.5 (CH), 126.3 (C), 126.6 ($2 \times \text{CH}$), 126.9 (C), 127.0 (CH), 127.6 (CH), 127.7 (CH), 128.0 ($2 \times \text{CH}$), 128.1

(2 × CH), 129.6 (2 × CH), 129.9 (2 × CH), 131.2 (C), 133.1 (2 × CH), 133.7 (2 × CH), 136.0 (C), 136.1 (C), 137.79 (C), 137.82 (C), 140.9 (C), 141.2 (C).

LRMS (70 eV, EI) m/z (%) 252 [(M-C₇H₇O)⁺, 100].

HRMS (EI⁺) calcd for C₂₃H₂₁NO₂S (M-C₇H₇O)⁺, 252.0847; found, 252.0847.

2-(2-Methyl-1*H*-indol-3-yl)-2-(5-methylfuran-2-yl)-1-phenylethanol (30b).



Generated as ca. 4:1 mixture of diastereoisomers. The major one could be isolated and characterized. Yellow solid; yield = 80%; m.p. 165–167 °C.

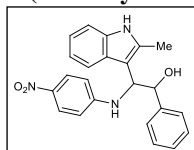
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 2.13 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.32 (bs, 1H), 4.40 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.60 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.80 (dd, J = 3.0, 1.0 Hz, 1H), 5.96 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.07–7.28 (m, 8H), 7.74 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H).

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 11.9 (CH₃), 13.7 (CH₃), 46.3 (CH), 75.2 (CH), 106.0 (CH), 107.3 (C), 107.8 (CH), 110.5 (CH), 119.6 (CH), 120.1 (CH), 121.3 (CH), 126.6 (2 × CH), 127.5 (CH), 127.9 (C), 128.1 (2 × CH), 134.0 (C), 135.5 (C), 142.9 (C), 150.5 (C), 152.8 (C).

LRMS (70 eV, EI) m/z (%) 224 [(M-C₇H₇O)⁺, 100].

HRMS (EI⁺) calcd for C₂₂H₂₁NO₂ (M-C₇H₇O)⁺, 224.1075; found, 224.1072.

2-(2-Methyl-1*H*-indol-3-yl)-2-((4-nitrophenyl)amino)-1-phenylethanol (30c).



Generated as ca. 2:1 mixture of diastereoisomers. The major one could be isolated and characterized. Yellow solid; yield = 81%; m.p. 184–186 °C.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 1.90 (s, 3H), 2.35 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 4.85 (dd, J = 6.1, 4.7 Hz, 1H), 5.28 (at, J = 4.7 Hz, 1H), 5.51 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 6.42 (ad, J = 9.2 Hz, 2H), 6.98–7.17 (m, 4H), 7.22–7.35 (m, 4H), 7.62 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.87–7.96 (m, 3H).

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 11.8 (CH₃), 57.7 (CH), 77.3 (CH), 105.8 (C), 110.8 (CH), 111.8 (2 × CH), 119.0 (CH), 120.1 (CH), 121.6 (CH), 126.2 (2 × CH), 126.5 (2 × CH), 127.4 (C), 128.3 (CH), 128.5 (2 × CH), 134.2 (C), 135.4 (C), 138.1 (C), 140.2 (C), 152.6 (C).

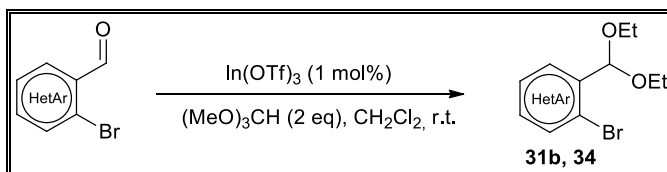
LRMS (70 eV, EI) m/z (%) 280 [(M-C₇H₇O)⁺, 100].

HRMS (EI⁺) calcd for C₂₃H₂₁N₃O₃ (M-C₇H₇O)⁺, 280.1086; found, 280.1088.

3. SYNTHESIS OF BENZO[*b*]CARBAZOLES AND HETEROARYL[*b*]CARBAZOLES

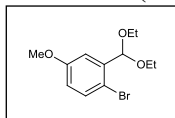
3.1 Preparation of Starting Materials

3.1.1 Synthesis of acetals 31b, 34



General Procedure: To a mixture of the corresponding aldehyde (10 mmol), and trimethylorthoformate (20 mmol) in CH_2Cl_2 (20 ml) at r.t. was added $\text{In}(\text{OTf})_3$ (28 mg, 0.5 mol%), and the reaction mixture stirred at r.t. for 3 min. A further portion of the catalyst (28 mg, 0.5 mol%), was added at this time and the reaction mixture stirred for a further 2 min. Next, the mixture was passed through a short plug of neutral alumina which was then washed with additional CH_2Cl_2 (15 ml) and the solvent was removed under reduced pressure to give the product **31b, 34**.

1-Bromo-2-(diethoxymethyl)-4-methoxybenzene (**31b**).

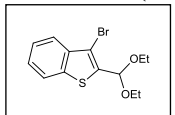


Yellow oil; yield = 99%.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 1.25 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 3.52–3.63 (m, 2H), 3.64–3.75 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 5.60 (s, 1H), 6.74 (dd, J = 8.7, 3.1 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8.7 Hz, 1H)

^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 15.3 (CH_3), 55.6 (CH_3), 62.8 (CH_2), 101.5 (CH), 113.4 (CH), 116.3 (CH), 133.5 (C), 139.0 (C), 151.1 (C).

3-Bromo-2-(diethoxymethyl)benzo[*b*]thiophene (**34**).

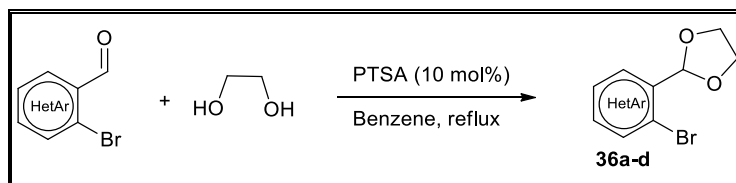


Yellow oil; yield = 66%;

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 1.28 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 3.61–3.80 (m, 4H), 5.91 (s, 1H), 7.34–7.55 (m, 2H), 7.77–7.86 (m, 2H).

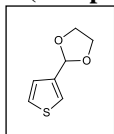
^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 15.2 (CH_3), 62.2 (CH_2), 98.3 (CH), 106.4 (C), 122.7 (CH), 123.1 (CH), 125.0 (CH), 127.7 (CH), 137.9 (C), 138.1 (C), 138.3 (C).

3.1.2 Synthesis of acetals 36a-d



General Procedure: A flask equipped with a Dean-Stark trap was charged with a solution of the corresponding aldehyde (5 mmol), ethylene glycol (1.5 g, 25 mmol) and PTSA (9.5 mg 10 mol%), in benzene (20 ml). The reaction mixture was refluxed for 4 h, cooled to r.t. and washed with a saturated solution NaHCO_3 . The organic layer was collected and the aqueous layer extracted with EtOAc (3×20 ml). The combine organic layers were washed with brine (20 ml), dried over MgSO_4 , filtered, and concentrated *in vacuo*.

2-(Thiophen-3-yl)-1,3-dioxolane (36a).

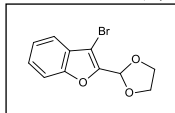


Yellow oil; yield = 95%.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 3.93–4.18 (m, 4H), 5.90 (s, 1H), 7.16 (dd, J = 5.0, 1.3 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 5.0, 3.0 Hz, 1H), 7.40–7.45 (m, 1H).

^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 65.1 ($2 \times \text{CH}_2$), 100.5 (CH), 123.7 (CH), 125.6 (CH), 126.4 (CH), 140.0 (C).

3-Bromo-2-(1,3-dioxolan-2-yl)benzofuran (36b).

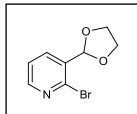


Yellow foam; yield = 89%.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 4.02–4.15 (m, 2H), 4.27–4.33 (m, 2H), 6.23 (s, 1H), 7.28–7.42 (m, 2H), 7.47–7.59 (m, 2H).

^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 65.9 ($2 \times \text{CH}_2$), 96.7 (CH), 98.0 (C), 112.0 (CH), 120.3 (CH), 123.7 (CH), 126.5 (CH), 127.6 (C), 148.9 (C), 153.9 (C).

2-Bromo-3-(1,3-dioxolan-2-yl)pyridine (36c).

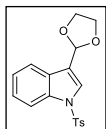


Yellow foam; yield = 93%.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 3.99–4.18 (m, 4H), 6.01 (s, 1H), 7.27 (dd, J = 7.1, 2.2 Hz, 1H), 7.82–7.91 (m, 1H), 8.29–8.38 (m, 1H).

^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 65.7 ($2 \times \text{CH}_2$), 101.8 (CH), 123.0 (CH), 134.3 (C), 136.5 (CH), 142.5 (C), 150.6 (CH).

3-(1,3-dioxolan-2-yl)-1-tosyl-1H-indole (36d).

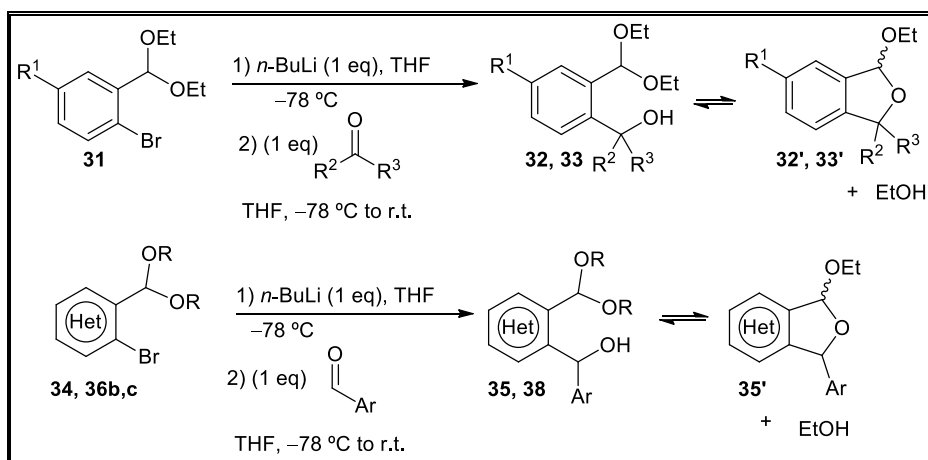


Yellow oil; yield = 88%.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 2.33 (s, 3H), 4.00–4.12 (m, 2H), 4.10–4.17 (m, 2H), 6.08 (s, 1H), 7.18–7.38 (m, 4H), 7.64–7.70 (m, 2H), 7.75–7.82 (m, 2H), 7.95–8.00 (m, 1H).

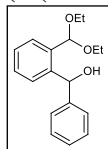
^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 21.7 (CH_3), 65.3 (CH_2), 99.5 (CH), 113.7 (CH), 120.0 (C), 120.8 (CH), 123.5 (CH), 125.0 (CH), 125.1 (CH), 127.0 ($2 \times \text{CH}$), 128.3 (C), 130.1 ($2 \times \text{CH}$), 135.3 (C), 135.5 (C), 145.2 (C).

3.1.3 Synthesis of hydroxy-functionalized acetals **32**, **33**, **35a**, **38** and/or cyclic acetals **32'**, **33'** and **35b**



General Procedure: To a solution of the corresponding aldehyde dialkyl acetal **31**, **34**, **36a-d** (10 mmol, for **31a**, 5 mmol for **31b**, **34**, **36a-d**) in THF (20 ml), at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, was added *n*-BuLi (6.25 ml, 10 mmol, for **31a**; 3.12 ml, 5 mmol, for **31b**, **34**, and **36b,c**; 1.6 M in hexanes). The solution was stirred at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 45 min, then the appropriate aldehyde or ketone was added. The resulting mixture was stirred at r.t. until the corresponding bromoaldehyde dialkyl acetal was consumed as determined by TLC or GC-MS. The reaction was quenched with a saturated NH_4Cl solution and extracted with Et_2O ($3 \times 30\text{ ml}$). The combined organic layers were dried over anhydrous Na_2SO_4 and concentrated at reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography using mixtures of hexane and EtOAc as eluents to obtain the corresponding hydroxy-functionalized acetals **32**, **33**, **35**, **38**. In some cases these acetals were characterized as cyclic acetals **32'**, **33'** and **35'**, or as mixtures of both compounds.

(2-(Diethoxymethyl)phenyl)(phenyl)methanol (**32a**).



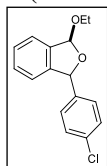
Yellow oil; yield = 66%; R_f = 0.23 (hex/ EtOAc , 5:1).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 1.19 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.23 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 3.41–3.71 (m, 4H), 3.81 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 5.53 (s, 1H), 6.29 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.18–7.42 (m, 8H), 7.55–7.60 (m, 1H).

$^{13}\text{C NMR}$ (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 15.2 ($2 \times \text{CH}_3$), 62.1 (CH_2), 62.3 (CH_2), 72.6 (CH), 101.2 (CH), 126.6 ($2 \times \text{CH}$), 127.1 (CH), 127.4 (CH), 127.6 (CH), 128.2 ($2 \times \text{CH}$), 129.0 (CH), 129.3 (CH), 136.5 (C), 142.3 (C), 143.0 (C).

LRMS (EI): m/z (%) 240 [$(\text{M}-\text{C}_2\text{H}_6\text{O})^+$, 5], 239 (23), 196 (23), 195 (100), 165 (38).

HRMS (EI) for $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{O}_2$ ($(\text{M}-\text{C}_2\text{H}_6\text{O})^+$, 239.1072; found, 239.1075).

1-(4-Chlorophenyl)-3-ethoxy-1,3-dihydroisobenzofuran (32'b).

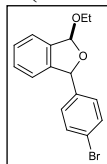
Isolated as a ca. 1.4:1 mixture of diastereoisomers along with EtOH. Yellow oil; yield = 77%; R_f = 0.31 (hex/EtOAc, 10:1).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 1.29 (t, J = 7.1 Hz, 3H, minor diast.), 1.30 (t, J = 7.1 Hz, 3H, major diast.), 3.70–4.05 (m, 4H, minor diast.), 6.06 (s, 1H, major diast.), 6.25 (d, J = 1.9 Hz, 1H minor diast.), 6.30 (s, 1H, major diast.), 6.43 (d, J = 1.9 Hz, 1H minor diast.), 6.95–7.05 (m, 2H, both diast.), 7.20–7.37 (m, 12H, both diast.), 7.40–7.47 (m, 2H, both diast.).

^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 15.4 (CH_3), 15.5 (CH_3), 63.7 (CH_2), 64.2 (CH_2), 84.2 (CH), 85.1 (CH), 106.3 (CH), 106.6 (CH), 122.06 (CH), 122.09 (CH), 122.9 (CH), 123.1 (CH), 128.26 (CH), 128.29 (CH), 128.56 ($2 \times \text{CH}$), 128.61 ($2 \times \text{CH}$), 128.7 ($2 \times \text{CH}$), 128.8 ($2 \times \text{CH}$), 129.5 ($2 \times \text{CH}$), 133.7 (C), 134.1 (C), 137.4 (C), 137.8 (C), 139.4 (C), 140.5 (C), 142.5 (C), 142.8 (C).

LRMS (EI): m/z (%) 276 [$(\text{M}+2)^+$, 8], 274 (M^+ , 26), 245 (66) 229 (100), 165 (80).

HRMS (EI) for $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{O}_2\text{Cl}$, 274.0761; found, 274.0749.

1-(4-Bromophenyl)-3-ethoxy-1,3-dihydroisobenzofuran (32'c).

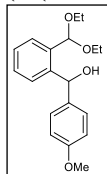
Isolated as a ca. 1.1:1 mixture of diastereoisomers along with EtOH. Yellow oil; yield = 81%; R_f = 0.29 (hex/EtOAc, 5:1).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 1.28 (t, J = 7.0 Hz, 3H, one diast.), 1.30 (t, J = 7.1 Hz, 3H, one diast.), 3.70–4.02 (m, 4H, both diast.), 6.05 (s, 1H, one diast.), 6.24 (d, J = 1.9 Hz, 1H, one diast.), 6.29 (s, 1H, one diast.), 6.43 (d, J = 1.9 Hz, one diast.), 6.95–7.05 (m, 2H, both diast.) 7.15–7.19 (m, 2H), 7.27–7.37 (m, 4H, both diast.), 7.41–7.49 (m, 6H, both diast.).

^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 15.5 (CH_3), 15.6 (CH_3), 63.8 (CH_2), 64.3 (CH_2), 84.3 (CH), 85.2 (CH), 106.4 (CH), 106.7 (CH), 122.0 (CH), 122.1 (CH+C), 122.3 (C), 123.0 (CH), 123.1 (CH), 128.3 ($2 \times \text{CH}$), 129.0 ($4 \times \text{CH}$), 129.6 ($2 \times \text{CH}$), 131.7 ($2 \times \text{CH}$), 131.9 ($2 \times \text{CH}$), 137.5 (C), 138.0 (C), 140.1 (C), 141.1 (C), 142.5 (C), 142.8 (C).

LRMS (EI): m/z (%) 319 [$(\text{M}+2)^+$, 14], 317 (M^+ , 14), 274 (69), 272 (76), 194 (100).

HRMS (EI) for $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{O}_2\text{Br}$, 317.0177; found, 317.0181.

(2-(Diethoxymethyl)phenyl)(4-methoxyphenyl)methanol (32d).

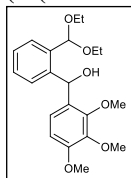
Yellow oil; yield = 67%; R_f = 0.15 (hex/EtOAc, 5:1).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 1.20 (t, J = 7.1 Hz, 6H), 3.41–3.68 (m, 4H), 3.69–3.81 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 5.54 (s, 1H), 6.23 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.20–7.36 (m, 5H), 7.57–7.60 (m 1H).

^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 15.1 ($2 \times \text{CH}_3$), 55.3 (CH_3), 61.9 (CH_2), 62.3 (CH_2), 72.1 (CH), 100.9 (CH), 113.6 ($2 \times \text{CH}$), 127.3 (CH), 127.4 (CH), 127.9 ($2 \times \text{CH}$), 128.8 (CH), 128.9 (CH), 135.2 (C), 136.3 (C), 142.4 (C), 158.7 (C).

LRMS (EI): m/z (%) 270 [$(\text{M}-\text{C}_2\text{H}_6\text{O}^+)$, 15], 241 (28), 225 (40), 133 (100).

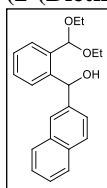
HRMS (EI) for $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{O}_3$ ($\text{M}-\text{C}_2\text{H}_6\text{O}^+$), 270.1256; found, 270.1249.

(2-(Diethoxymethyl)phenyl)(2,3,4-trimethoxyphenyl)methanol (32e).


Yellow oil; yield = 69%; R_f = 0.21 (hex/EtOAc, 5:1).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 1.21 (t, J = 7.1 Hz, 6H), 3.50–3.62 (m, 5H), 3.58 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 5.68 (s, 1H), 6.46 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.13–7.18 (m, 2H), 7.24–7.27 (m, 2H), 7.54–7.57 (m, 1H).

^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 15.17 (CH_3), 15.20 (CH_3), 56.0 (CH_3), 60.5 (CH_3), 60.8 (CH_3), 61.6 (CH_2), 63.1 (CH_2), 67.0 (CH), 101.3 (CH), 106.8 (CH), 121.9 (CH), 127.0 (CH), 127.3 (CH), 127.8 (CH), 128.8 (CH), 128.9 (C), 136.2 (C), 142.1 (C), 142.3 (C), 150.9 (C), 153.2 (C).

(2-(Diethoxymethyl)phenyl)(naphthalen-2-yl)methanol (32f).


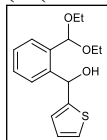
White solid; yield = 85%; m.p. = 105–106 °C; R_f = 0.32 (hex/EtOAc, 5:1).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 1.23 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.28 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 3.45–3.79 (m, 4H), 4.10 (bs, 1H), 5.64 (s, 1H), 6.52 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.18–7.25 (m, 1H), 7.25–7.37 (m, 2H), 7.39–7.45 (m, 1H), 7.46–7.54 (m, 2H), 7.59–7.64 (m, 1H), 7.80–7.90 (m, 3H), 8.05 (s, 1H).

^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 15.1 (CH_3), 15.2 (CH_3), 62.1 (CH_2), 62.6 (CH_2), 72.3 (CH), 101.5 (CH), 124.9 (CH), 125.2 (CH), 125.8 (CH), 126.1 (CH), 127.4 (CH), 127.6 (CH), 127.7 (CH), 127.8 (CH), 128.2 (CH), 129.0 (CH), 129.4 (CH), 132.7 (C), 133.3 (C), 136.6 (C), 140.4 (C), 142.1 (C).

LRMS (EI): m/z (%) 290 [$(\text{M}-\text{C}_2\text{H}_6\text{O})^+$, 23], 246 (23), 245 (100), 244 (56), 215 (60).

HRMS (EI) for $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{O}_2$ ($\text{M}-\text{C}_2\text{H}_6\text{O})^+$, 290.1370; found; 290.1296.

(2-(Diethoxymethyl)phenyl)(thiophen-2-yl)methanol (32g).


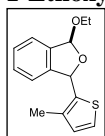
Yellow oil; yield = 88%; R_f = 0.20 (hex/EtOAc, 5:1).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 1.19 (t, J = 7.1 Hz, 6H), 3.40–3.65 (m, 5H), 4.07 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 5.54 (s, 1H), 6.42 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 6.82–6.84 (m, 1H), 6.94–6.98 (m, 1H), 7.25–7.27 (m, 1H), 7.33–7.37 (m, 1H), 7.41–7.44 (m, 1H), 7.56–7.62 (m, 1H).

^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 15.0 ($2 \times \text{CH}_3$), 61.9 (CH_2), 62.2 (CH_2), 69.8 (CH), 100.6 (CH), 124.4 (CH), 124.7 (CH), 126.7 (CH), 127.3 (CH), 127.8 (CH), 128.4 (CH), 129.0 (CH), 136.0 (C), 141.5 (C), 147.9 (C).

LRMS (EI): m/z (%) 246 [$(\text{M}-\text{C}_2\text{H}_6\text{O})^+$, 5], 216 (41), 201 (100), 171 (41), 162 (90), 133 (89).

HRMS (EI) for $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{O}_2\text{S}$ ($\text{M}-\text{C}_2\text{H}_6\text{O})^+$, 246.0715; found, 246.0719.

1-Ethoxy-3-(3-methylthiophen-2-yl)-1,3-dihydroisobenzofuran (32'h).

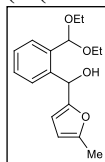
Isolated as a ca. 2:1 mixture of diastereoisomers. Yellow oil; yield = 69%; R_f = 0.23 (hex/EtOAc, 5:1).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 1.20–1.36 (m, 6H, both diast.), 2.36 (s, 3H, major diast.), 2.41 (s, 3H, minor diast.), 3.62–4.02 (m, 4H, both diast.), 6.33 (s, 1H, minor diast.), 6.40 (d, J = 1.6 Hz, 1H, major diast.), 6.48 (s, 1H, minor diast.), 6.67 (bs, 1H, major diast.), 6.83–6.89 (m, 2H), 7.14–7.20 (m, 4H), 7.33–7.43 (m, 4H), 7.44–7.50 (m, 2H).

^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 13.98 (CH_3), 14.01 (CH_3), 15.4 (CH_3), 15.5 (CH_3), 63.0 (CH_2), 63.9 (CH_2), 78.3 (CH), 78.4 (CH), 105.8 (CH), 105.9 (CH), 122.31 (CH), 122.33 (CH), 122.9 (CH), 123.0 (CH), 124.5 (CH), 124.8 (CH), 128.4 ($2 \times \text{CH}$), 129.4 ($2 \times \text{CH}$), 129.9 (CH), 130.2 (CH), 135.2 (C), 136.0 (C), 137.3 (C), 137.7 (C), 138.1 (C), 138.9 (C), 142.4 (C), 142.7 (C).

LRMS (EI): m/z (%) 260 (M^+ , 8), 215 (82), 214 (42), 162 (65), 133 (100), 83 (24).

HRMS (EI) for $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{O}_2\text{S}$, 260.0871; found, 260.0864.

(2-(Diethoxymethyl)phenyl)(5-methylfuran-2-yl)methanol (32i).

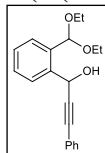
Yellow oil; yield = 78%; R_f = 0.20 (hex/EtOAc, 5:1).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 1.20 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.17 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 2.26 (s, 3H), 3.42–3.66 (m, 5H), 5.60 (s, 1H), 5.87–5.92 (m, 1H), 5.98–6.03 (m, 1H), 6.19 (bs, 1H), 7.24–7.38 (m, 2H), 7.44–7.46 (m, 1H), 7.57–7.60 (m, 1H).

^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 13.7 (CH_3), 15.0 (CH_3), 15.1 (CH_3), 61.86 (CH_2), 61.93 (CH_2), 67.2 (CH), 100.5 (CH), 106.2 (CH), 108.3 (CH), 127.1 (CH), 127.7 (CH), 128.2 (CH), 128.9 (CH), 136.1 (C), 139.6 (C), 151.9 (C), 153.7 (C).

LRMS (EI): m/z (%) 244 [$(\text{M}-\text{C}_2\text{H}_6\text{O})^+$, 4], 214 (38), 171 (50), 163 (34), 162 (23), 135 (100).

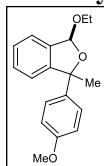
HRMS (EI) for $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{O}_3$ ($\text{M}-\text{C}_2\text{H}_6\text{O})^+$, 244.1099; found, 244.1087.

1-(2-(Diethoxymethyl)phenyl)-3-phenylprop-2-yn-1-ol (32j).

Yellow oil; yield = 60%.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 1.21–1.31 (m, 6H), 3.47–3.80 (m, 4H), 4.24 (s, 1H), 5.89 (s, 1H), 6.15 (s, 1H), 7.29–7.40 (m, 6H), 7.46–7.54 (m, 2H), 7.56–7.61 (m, 1H).

^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 15.16 (CH_3), 15.19 (CH_3), 62.4 (CH_2), 62.5 (CH_2), 88.4 (C), 88.6 (C), 101.7 (CH), 127.7 (CH), 128.2 (CH), 128.4 ($2 \times \text{CH}$), 128.5 (CH), 128.9 (CH), 129.3 (CH), 131.8 ($2 \times \text{CH}$), 132.2 (C), 136.1 (C), 139.0 (C).

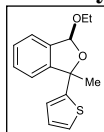
3-Ethoxy-1-(4-methoxyphenyl)-1-methyl-1,3-dihydroisobenzofuran (32'n).


Isolated as a ca. 1:1 mixture of diastereoisomers along with EtOH. Yellow oil; yield = 82%; R_f = 0.13 (hex/EtOAc, 5:1).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 1.24 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.31 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.87 (s, 3H), 1.97 (s, 3H), 3.64–3.78 (m, 2H), 3.77 (s, 6H), 3.87–4.00 (m, 2H), 6.30 (s, 1H), 6.37 (s, 1H), 6.81–6.88 (m, 4H), 7.08–7.21 (m, 2H), 7.28–7.42 (m, 8H), 7.44–7.50 (m, 2H).

^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 15.5 (CH_3), 15.6 (CH_3), 29.20 (CH_3), 29.24 (CH_3), 55.28 (CH_3), 55.31 (CH_3), 63.3 (CH_2), 63.8 (CH_2), 88.4 (C), 88.7 (C), 105.4 (CH), 105.6 (CH), 113.4 ($2 \times \text{CH}$), 113.6 ($2 \times \text{CH}$), 121.8 (CH), 121.9 (CH), 123.0 (CH), 123.2 (CH), 126.9 ($2 \times \text{CH}$), 129.95 ($2 \times \text{CH}$), 127.9 (CH), 128.0 (CH), 129.5 (CH), 129.55 (CH), 137.1 (C), 137.4 (C), 137.6 (C), 138.2 (C), 147.1 (C), 147.7 (C), 158.6 (C), 158.8 (C).

LRMS (EI): m/z (%) 284 (M^+ , 5), 269 (100), 239 (28), 147 (37), 133 (48).

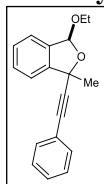
3-Ethoxy-1-(4-methoxyphenyl)-1-methyl-1,3-dihydroisobenzofuran (32'n).


Isolated as a ca. 1:1 mixture of diastereoisomers along with EtOH. Yellow oil; yield = 82%; R_f = 0.13 (hex/EtOAc, 5:1).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 1.24 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.31 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.87 (s, 3H), 1.97 (s, 3H), 3.64–3.78 (m, 2H), 3.77 (s, 6H), 3.87–4.00 (m, 2H), 6.30 (s, 1H), 6.37 (s, 1H), 6.81–6.88 (m, 4H), 7.08–7.21 (m, 2H), 7.28–7.42 (m, 8H), 7.44–7.50 (m, 2H).

^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 15.5 (CH_3), 15.6 (CH_3), 29.20 (CH_3), 29.24 (CH_3), 55.28 (CH_3), 55.31 (CH_3), 63.3 (CH_2), 63.8 (CH_2), 88.4 (C), 88.7 (C), 105.4 (CH), 105.6 (CH), 113.4 ($2 \times \text{CH}$), 113.6 ($2 \times \text{CH}$), 121.8 (CH), 121.9 (CH), 123.0 (CH), 123.2 (CH), 126.9 ($2 \times \text{CH}$), 129.95 ($2 \times \text{CH}$), 127.9 (CH), 128.0 (CH), 129.5 (CH), 129.55 (CH), 137.1 (C), 137.4 (C), 137.6 (C), 138.2 (C), 147.1 (C), 147.7 (C), 158.6 (C), 158.8 (C).

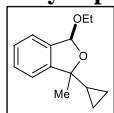
LRMS (EI): m/z (%) 284 (M^+ , 5), 269 (100), 239 (28), 147 (37), 133 (48).

3-Ethoxy-1-methyl-1-(phenylethynyl)-1,3-dihydroisobenzofuran (32'o).


Isolated as ca. 1.1:1 mixture of diastereoisomers. Yellow oil; yield = 79%; R_f = 0.16 (hex/EtOAc, 10:1).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 1.29 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.31 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.89 (s, 3H), 1.96 (s, 3H), 3.71–4.04 (m, 4H), 6.31 (s, 1H), 6.33 (s, 1H), 7.22–7.53 (m, 18H).

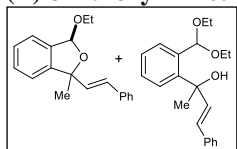
^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 15.5 ($2 \times \text{CH}_3$), 30.0 (CH_3), 31.7 (CH_3), 62.3 (CH_2), 63.9 (CH_2), 79.7 (C), 81.0 (C), 84.3 (C), 84.8 (C), 90.5 (C), 90.9 (C), 105.2 (CH), 105.8 (CH), 121.4 (CH), 121.5 (CH), 122.5 (C), 122.8 (C), 123.05 (CH), 123.09 (CH), 128.15 ($2 \times \text{CH}$), 128.19 ($2 \times \text{CH}$), 128.3 (CH), 128.4 (CH), 128.6 ($2 \times \text{CH}$), 129.76 (CH), 129.79 (CH), 131.7 ($2 \times \text{CH}$), 131.8 ($2 \times \text{CH}$), 137.0 (C), 137.2 (C), 145.0 ($2 \times \text{C}$).

1-Cyclopropyl-3-ethoxy-1-methyl-1,3-dihydroisobenzofuran (32'p).

Isolated as ca. 1:1 mixture of diastereoisomers. Yellow oil; yield = 78%; R_f = 0.25 (hex/EtOAc, 5:1).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 0.22–0.48 (m, 8H), 1.12–1.32 (m, 6H), 1.50 (s, 3H), 1.53 (s, 3H), 3.58–3.77 (m, 4H), 3.82–3.95 (m, 1H), 6.08 (s, 1H), 6.13 (s, 1H), 7.14–7.22 (m, 2H), 7.26–7.40 (m, 6H).

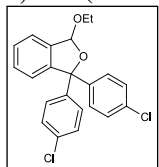
^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 0.98 (CH_2), 1.14 (CH_2), 1.28 (CH_2), 1.50 (CH_2), 15.51 (CH_3), 15.57 (CH_3), 18.4 (CH_3), 21.2 (CH_3), 27.3 (CH), 27.4 (CH), 62.6 (CH_2), 63.8 (CH_2), 86.8 (C), 87.4 (C), 104.9 (CH), 105.3 (CH), 120.96 (CH), 121.01 (CH), 122.98 (CH), 123.05 (CH), 127.85 (CH), 129.20 (CH), 129.22 (CH), 137.5 (C), 137.7 (C), 146.9 (C), 147.1 (C).

(E)-3-Ethoxy-1-methyl-1-styryl-1,3-dihydroisobenzofuran (32'q).

Isolated as ca. 1:1 mixture of diastereoisomers along with **32q**. Yellow oil; yield = 58%; R_f = 0.23 (hex/EtOAc, 5:1).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 1.19–1.42 (m, 6H), 1.76 (s, 3H), 1.83 (s, 3H), 3.47–3.84 (m, 2H), 5.55 (s, 1H), 6.23–6.57 (m, 4H), 6.60–6.77 (m, 2H), 7.09–7.57 (m, 20H).

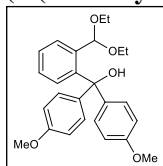
^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 15.1 (CH_3), 15.48 (CH_3), 15.50 (CH_3), 27.0 (CH_3), 28.1 (CH_3), 60.8 (CH_2), 63.1 (CH_2), 63.3 (CH_2), 87.0 (C), 87.2 (C), 101.4 (CH), 105.2 (CH), 105.3 (CH), 121.27 (CH), 121.32 (CH), 123.07 (CH), 123.13 (CH), 126.5 ($2 \times \text{CH}$), 126.53 ($2 \times \text{CH}$), 127.4 (CH), 127.5 (CH), 127.6 (CH), 127.9 (CH), 128.0 (CH), 128.2 (CH), 128.36 (CH), 128.40 (CH), 133.5 (C), 134.3 (C), 136.56 (C), 136.73 (C), 137.3 (C), 137.4 (C), 139.0 (C), 145.8 (C), 145.9 (C).

1,1-Bis(4-chlorophenyl)-3-ethoxy-1,3-dihydroisobenzofuran (32s).

Yellow oil; yield = 90%; R_f = 0.19 (hex/EtOAc, 5:1).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 1.21 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 3.64–3.78 (m, 2H), 3.83–3.97 (m, 2H), 6.40 (s, 1H), 7.20–7.52 (m, 12H).

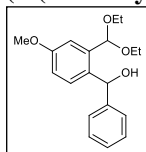
^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 15.4 (CH_3), 63.9 (CH_2), 92.1 (C), 105.8 (CH), 123.5 (CH), 123.7 (CH), 128.2 ($2 \times \text{CH}$), 128.4 ($2 \times \text{CH}$), 128.7 ($2 \times \text{CH}$), 128.8 ($2 \times \text{CH}$), 128.9 (CH), 129.5 (CH), 133.4 (C), 133.7 (C), 138.1 (C), 143.4 (C), 143.6 (C), 144.0 (C).

(2-(Diethoxymethyl)-4-methoxyphenyl)(phenyl)methanol (32t).


Yellow oil; yield = 58%; R_f = 0.19 (hex/EtOAc, 5:1).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 1.12 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 3.20–3.52 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 5.31 (s, 1H), 5.69 (s, 1H), 6.64–6.74 (m, 1H), 6.79–6.91 (m, 2H), 6.02–7.09 (m, 2H), 7.11–7.37 (m, 4H), 7.74–7.90 (m, 2H).

^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 14.9 (CH_3), 55.4 (CH_3), 55.6 (CH_3), 62.0 (CH_2), 81.6 (C), 98.9 (CH), 113.2 ($2 \times \text{CH}$), 113.5 ($2 \times \text{CH}$), 127.7 (CH), 128.0 (CH), 129.1 ($2 \times \text{CH}$), 130.1 (CH), 130.8 (CH), 132.3 ($2 \times \text{CH}$), 136.8 (C), 139.8 ($2 \times \text{C}$), 146.1 (C), 158.6 (C), 162.9 (C).

(2-(Diethoxymethyl)-4-methoxyphenyl)(phenyl)methanol (33a).


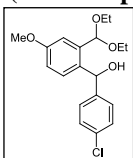
Yellow oil; yield = 58%; R_f = 0.19 (hex/EtOAc, 5:1).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 1.19 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.22 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 3.40–3.77 (m, 5H), 3.80 (s, 3H), 5.51 (s, 1H), 6.19 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 8.5, 2.8 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.23–7.42 (m, 5H).

^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 15.11 (CH_3), 15.15 (CH_3), 55.4 (CH_3), 62.1 (CH_2), 62.3 (CH_2), 72.2 (CH), 100.5 (CH), 113.2 (CH), 113.6 (CH), 126.5 ($2 \times \text{CH}$), 127.0 (CH), 128.2 ($2 \times \text{CH}$), 130.7 (CH), 134.5 (C), 138.0 (C), 143.4 (C), 158.9 (C).

LRMS (EI): m/z (%) 270 [$(\text{M}-\text{C}_2\text{H}_6\text{O})^+$, 15], 225 (70), 165 (100), 163 (43).

HRMS (EI) for $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{O}_3$ ($\text{M}-\text{C}_2\text{H}_6\text{O})^+$, 270.1256; found, 270.1254.

(4-Chlorophenyl)(2-(diethoxymethyl)-4-methoxyphenyl)methanol (33b).


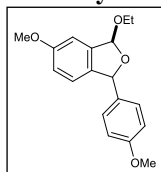
Yellow oil; yield = 73%; R_f = 0.11 (hex/EtOAc, 5:1).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 1.17–1.26 (m, 6H), 3.41–3.73 (m, 4H), 3.80 (s, 3H), 3.80–3.85 (m, 1H), 5.48 (s, 1H), 6.17 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 6.76–6.82 (m, 1H), 7.03 (dd, J = 8.5, 3.0 Hz, 1H), 7.11–7.15 (m, 1H), 7.27–7.39 (m, 4H).

^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 15.1 (CH_3), 15.2 (CH_3), 55.4 (CH_3), 62.2 (CH_2), 62.4 (CH_2), 71.5 (CH), 101.0 (CH), 113.5 (CH), 113.6 (CH), 128.0 ($2 \times \text{CH}$), 128.3 ($2 \times \text{CH}$), 130.7 (CH), 132.7 (C), 134.1 (C), 138.0 (C), 142.0 (C), 159.0 (C).

LRMS (EI): m/z (%) 306 [$(\text{M}+2-\text{C}_2\text{H}_6\text{O})^+$, 11], 304 [$(\text{M}-\text{C}_2\text{H}_6\text{O})^+$, 35], 277 (45), 275 (100).

HRMS (EI) for $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{ClO}_3$ ($\text{M}-\text{C}_2\text{H}_6\text{O})^+$, 304.0866; found, 304.0868.

3-Ethoxy-5-methoxy-1-(4-methoxyphenyl)-1,3-dihydroisobenzofuran (33'c).

Isolated as a ca. 1.4:1 mixture of diastereoisomers along with EtOH. Yellow oil; yield = 69%; R_f = 0.30 (hex/EtOAc, 5:1).

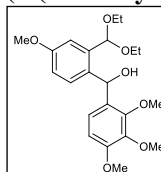
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 1.26–1.31 (m, 6H, both diast.), 3.63–3.98 (m, 4H, both diast.), 3.76 (s, 6H), 3.80 (s, 6H), 6.01 (s, 1H, minor diast.), 6.20 (s, 1H, major diast.), 6.23 (s, 1H, minor diast.), 6.35

(s, 1H, major diast.), 6.81–6.97 (m, 10H, both diast.), 7.18–7.21 (m, 2H,

^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 15.4 (CH_3), 15.5 (CH_3), 55.2 (CH_3), 55.3 (CH_3), 55.5 ($2 \times \text{CH}_3$), 63.5 (CH_2), 63.7 (CH_2), 84.4 (CH), 85.2 (CH), 105.8 (CH), 106.1 (CH), 106.7 (CH), 107.0 (CH), 113.8 ($2 \times \text{CH}$), 114.0 ($2 \times \text{CH}$), 116.5 (CH), 116.8 (CH), 123.05 (CH), 123.10 (CH), 128.6 ($2 \times \text{CH}$), 128.7 ($2 \times \text{CH}$), 133.2 (C), 134.3 (C), 135.2 (C), 135.5 (C), 139.0 (C), 139.6 (C), 159.3 (C), 159.6 (C), 159.90 (C), 159.93 (C).

LRMS (EI): m/z (%) 300 (M^+ , 10), 269 (100), 163 (61), 137 (73), 135 (39).

HRMS (EI) for $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{O}_4$, 300.1362; found, 300.1363.

(2-(Diethoxymethyl)-4-methoxyphenyl)(2,3,4-trimethoxyphenyl)methanol (33d).

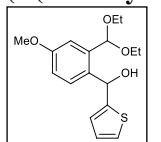
Yellow oil; yield = 71%; R_f = 0.15 (hex/EtOAc, 5:1).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 1.16–1.21 (m, 6H), 3.44–3.72 (m, 5H), 3.55 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 5.65 (s, 1H), 6.33 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.72 (dd, J = 8.6, 2.7 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.08–7.19 (m, 2H).

^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 15.0 (CH_3), 15.1 (CH_3), 55.2 (CH_3), 55.9 (CH_3), 60.4 (CH_3), 60.6 (CH_2), 61.5 (CH_3), 62.9 (CH_2), 66.5 (CH), 100.6 (CH), 106.7 (CH), 112.5 (CH), 113.4 (CH), 121.7 (CH), 129.08 (C), 129.14 (CH), 134.4 (C), 137.6 (C), 141.9 (C), 150.7 (C), 152.9 (C), 158.6 (C).

LRMS (EI): m/z (%) 360 [$(\text{M}-\text{C}_2\text{H}_6\text{O})^+$, 68], 329 (30), 314 (23), 195 (87), 165 (25), 163 (100).

HRMS (EI) for $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{O}_6$ ($\text{M}-\text{H}_2\text{O}$) $^+$, 388.1886; found, 388.1880.

(2-(Diethoxymethyl)-4-methoxyphenyl)(thiophen-2-yl)methanol (33e).

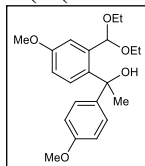
Yellow oil; yield = 79%; R_f = 0.18 (hex/EtOAc, 5:1).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 1.15–1.20 (m, 6H), 3.41–3.60 (m, 4H), 3.80 (s, 3H), 4.14 (bs, 1H), 5.52 (s, 1H), 6.30 (bs, 1H), 6.80–6.86 (m, 2H), 6.91–6.95 (m, 1H), 7.17 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.21–7.24 (m, 1H), 7.34 (d, J = 8.5 Hz, 1H).

^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 14.97 (CH_3), 15.00 (CH_3), 55.2 (CH_3), 61.8 (CH_2), 62.2 (CH_2), 69.6 (CH), 100.0 (CH), 113.0 (CH), 113.5 (CH), 124.2 (CH), 124.6 (CH), 126.6 (CH), 129.9 (CH), 133.7 (C), 137.6 (C), 148.4 (C), 159.0 (C).

LRMS (EI): m/z (%) 276 [$(\text{M}-\text{C}_2\text{H}_6\text{O})^+$, 15], 231 (55), 192 (58), 165 (38), 163 (100).

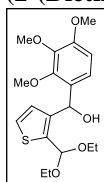
HRMS (EI) for $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{O}_3\text{S}$ ($\text{M}-\text{C}_2\text{H}_6\text{O}$) $^+$, 276.0820; found, 276.0818.

1-(2-(Diethoxymethyl)-4-methoxyphenyl)-1-(4-methoxyphenyl)ethanol (33f).


Isolated along with minor amounts of **33'f**. Yellow oil; yield = 88%; R_f = 0.11 (hex/EtOAc, 5:1).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 0.98 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.16 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.81 (s, 3H), 2.99–3.24 (m, 2H), 3.35–3.54 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 4.89 (s, 1H), 5.08 (s, 1H), 6.77–6.83 (m, 2H), 6.89 (dd, J = 8.7, 2.9 Hz, 1H), 7.20–7.28 (m, 2H), 7.30 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.7 Hz, 1H).

^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 14.8 (CH_3), 15.0 (CH_3), 33.3 (CH_3), 55.39 (CH_3), 55.41 (CH_3), 60.4 (CH_2), 63.3 (CH_2), 75.6 (CH), 98.3 (CH), 113.0 (CH), 113.4 ($2 \times \text{CH}$), 113.7 (CH), 126.3 ($2 \times \text{CH}$), 128.2 (CH), 137.2 (C), 138.3 (C), 142.7 (C), 158.3 (C), 158.9 (C).

(2-(Diethoxymethyl)thiophen-3-yl)(2,3,4-trimethoxyphenyl)metanol (35a).


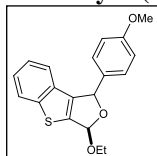
Yellow oil; yield = 70%; R_f = 0.26 (hex/EtOAc, 2:1).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 1.12–1.26 (m, 6H), 3.51–3.70 (m, 7H), 3.82 (s, 6H), 5.81 (s, 1H), 6.14 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 6.59–6.67 (m, 1H), 6.81 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 5.1 Hz, 1H).

^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 15.1 (CH_3), 15.2 (CH_3), 56.1 (CH_3), 60.7 (CH_3), 60.8 (CH_3), 61.1 (CH_2), 61.9 (CH_2), 66.4 (CH), 97.7 (CH), 106.9 (CH), 121.6 (CH), 124.1 (CH), 128.2 (CH), 129.2 (C), 137.7 (C), 142.0 (C), 142.1 (C), 151.1 (C), 153.3 (C).

LRMS (EI): m/z (%) 336 (M^+ , 61), 291 (19), 138 (100).

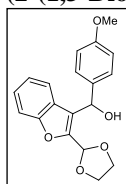
HRMS (EI) for $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{O}_6\text{S}$, 382.1451; found, 382.1450.

3-Ethoxy-1-(4-methoxyphenyl)-1,3-dihydrobenzo[4,5]thieno[2,3-*c*]furan (35b).


Isolated as ca. 1.7:1 mixture of diastereoisomers. Yellow oil; yield = 40%; R_f = 0.19 (hex/EtOAc, 10:1).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 1.24–1.34 (m, 6H, both diast.), 3.67–3.93 (m, 10H, both diast.), 6.15 (s, 1H, major diast.), 6.38 (d, J = 3.2 Hz, 1H, minor diast.), 6.42 (s, 1H, major diast.), 6.55 (d, J = 3.2 Hz, minor diast.), 6.85–6.93 (m, 3H), 7.22–7.33 (m, 7H), 7.38–7.43 (m, 2H), 7.76–7.87 (m, 2H).

^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 15.46 (CH_3), 15.53 (CH_3), 55.34 (CH_3), 55.39 (CH_3), 63.0 (CH_2), 63.5 (CH_2), 82.9 (CH), 83.3 (CH), 103.7 (CH), 103.9 (CH), 114.0 ($2 \times \text{CH}$), 114.2 ($2 \times \text{CH}$), 122.2 (CH), 122.4 (CH), 123.9 ($2 \times \text{CH}$), 124.76 (CH), 124.78 (CH), 124.85 (CH), 124.93 (CH), 129.0 ($2 \times \text{CH}$), 129.2 ($2 \times \text{CH}$), 131.3 (C), 131.87 (C), 131.89 (C), 132.03 (C), 138.7 (C), 139.0 (C), 142.9 (C), 143.2 (C), 146.6 (C), 146.8 (C), 159.8 (C), 160.0 (C).

(2-(1,3-Dioxolan-2-yl)benzofuran-3-yl)(4-methoxyphenyl)methanol (38).

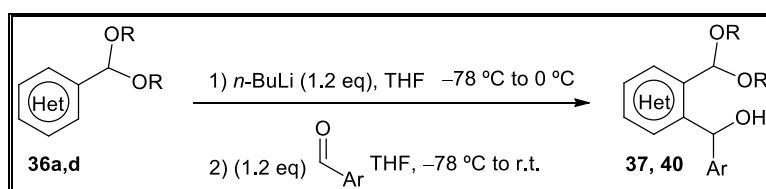
Yellow oil; yield = 65%; R_f = 0.20 (hex/EtOAc, 3:1).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 3.73 (s, 3H), 3.94–4.17 (m, 5H), 6.15 (s, 1H), 6.27 (s, 1H), 6.80–6.86 (m, 2H), 7.07–7.14 (m, 1H), 7.22–7.30 (m, 1H), 7.33–7.40 (m, 3H), 7.46 (d, 8.3 Hz, 1H).

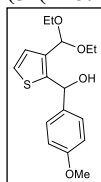
$^{13}\text{C NMR}$ (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 55.2 (CH_3), 65.49 (CH_2), 65.54 (CH_2), 67.8 (CH), 97.5 (CH), 111.5 (CH), 113.7 ($2 \times \text{CH}$), 121.5 (CH), 122.1 (C), 122.8 (CH), 125.2 (CH), 126.7 (C), 127.5 ($2 \times \text{CH}$), 134.5 (C), 148.2 (C), 154.3 (C), 158.9 (C).

LRMS (EI): m/z (%) 326 (M^+ , 31), 242 (19), 173 (100).

HRMS (EI) for $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{O}_5$, 326.1152; found, 326.1154.

3.1.4 Synthesis of hydroxy-functionalized acetals 36a, 37, 40 and/or cyclic acetals

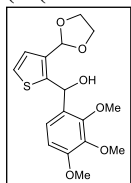
To a solution of the corresponding aldehyde dialkyl acetal **36a**, **36d** (5 mmol) in THF (10 ml), at $-78\text{ }^\circ\text{C}$, was added $n\text{-BuLi}$ (3.75 ml, 6 mmol, 1.6 M in hexanes). The solution was stirred at $0\text{ }^\circ\text{C}$ for 30 min, then the appropriate aldehyde (1.2 eq) was added at $-78\text{ }^\circ\text{C}$. The resulting mixture was stirred at r.t. until the corresponding aldehyde dialkyl acetal was consumed as determined by TLC or GC-MS. The reaction was quenched with a saturated aqueous solution of NH_4Cl and extracted with Et_2O ($3 \times 15\text{ ml}$). The combined organic layers were dried over anhydrous Na_2SO_4 and concentrated at reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography using mixtures of hexane and EtOAc as eluents to obtain the corresponding hydroxy-functionalized acetals **37** and **40**.

(3-(Diethoxymethyl)thiophen-2-yl)(4-methoxyphenyl)methanol (36a).

Yellow oil; yield = 30%; R_f = 0.73 (hex/EtOAc, 5:1).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 1.21 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.23 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 3.43–3.69 (m, 4H), 3.81 (s, 3H), 3.84 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 5.58 (s, 1H), 6.16 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 6.87–6.90 (m, 2H), 7.07 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.38–7.41 (m, 2H).

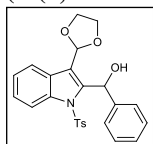
$^{13}\text{C NMR}$ (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 15.20 (CH_3), 15.25 (CH_3), 55.4 (CH_3), 61.2 (CH_2), 61.9 (CH_2), 69.4 (CH), 98.8 (CH), 113.6 ($2 \times \text{CH}$), 123.5 (CH), 127.9 ($2 \times \text{CH}$), 128.0 (CH), 134.8 (C), 136.6 (C), 146.2 (C), 159.3 (C).

(3-(Diethoxymethyl)thiophen-2-yl)(4-methoxyphenyl)methanol (37).


Yellow oil; yield = 59%; R_f = 0.16 (hex/EtOAc, 5:1).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 3.72 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.97–4.14 (m, 5H), 5.96 (s, 1H), 6.40 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.7 Hz, 1H).

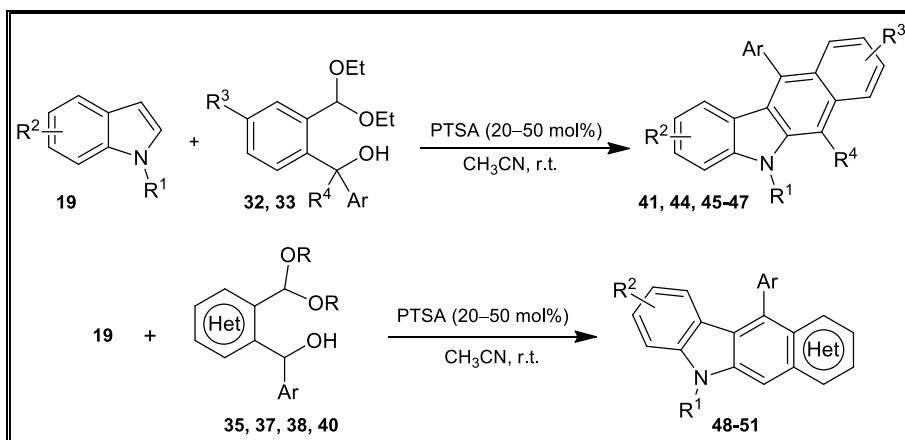
$^{13}\text{C NMR}$ (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 56.0 (CH_3), 60.77 (CH_2), 60.82 (CH_2), 65.0 (CH), 65.1 (CH_3), 65.2 (CH_3), 99.8 (CH), 106.8 (CH), 121.5 (CH), 123.7 (CH), 126.9 (CH), 128.7 (C), 134.9 (C), 141.9 (C), 147.6 (C), 151.0 (C), 153.6 (C).

(3-(1,3-Dioxolan-2-yl)-1-tosyl-1H-indol-2-yl)(phenyl)methanol (40).


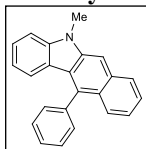
Yellow oil; yield = 55%; R_f = 0.20 (hex/EtOAc, 3:1).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 2.30 (s, 3H), 3.90–4.08 (m, 4H), 4.63 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 6.04 (s, 1H), 6.77 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 7.02–7.10 (m, 2H), 7.15–7.47 (m, 8H), 7.77–7.85 (m, 1H), 8.11–8.25 (m, 1H).

$^{13}\text{C NMR}$ (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 21.6 (CH_3), 65.1 (CH_2), 65.2 (CH_2), 67.4 (CH), 99.7 (CH), 115.0 (CH), 119.2 (C), 121.2 (CH), 124.0 (CH), 125.6 (CH), 126.6 (2 \times CH), 127.7 (2 \times CH), 128.3 (2 \times CH), 129.8 (2 \times CH), 133.1 (C), 135.4 (C), 136.5 (C), 140.2 (C), 140.6 (C), 145.2 (C), one quaternary carbon peak is not observed, probably due to overlapping.

3.2 Synthesis of Benzo[*b*]carbazoles and Heteroaryl[*b*]carbazoles 41, 44, 45–51


General Procedure: To a mixture of the corresponding acetal derivative **32**, **33**, **35**, **37**, **38**, **40** (1 mmol) and the corresponding indole **19** (1 mmol), in MeCN (1 ml) was added PTSA (38–95 mg, 20–50 mol%). The reaction mixture was stirred for 0.5–24 h at r.t., then was quenched with a NaOH solution (0.5 M), and extracted with EtOAc (3 \times 15 ml). The combined organic layers were dried over anhydrous Na_2SO_4 and concentrated at reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography using mixtures of hexane and EtOAc as eluents to obtain the corresponding carbazoles **41**, **44**, **45–51**. In some cases the final product precipitates from the reaction mixture and could be isolated by simple filtration in pure form. Data for **41**, **44**, **45–51** are shown below.

5-Methyl-11-phenyl-5H-benzo[b]carbazole (41ca).

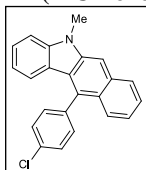
Yellow solid; yield = 78%; m.p. 158–160 °C; R_f = 0.49 (hex/EtOAc, 5:1).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 3.90 (s, 3H), 6.95–6.99 (m, 2H), 7.32–7.38 (m, 2H), 7.45–7.57 (m, 4H), 7.63–7.70 (m, 3H), 7.74 (s, 1H), 7.78 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 8.3 Hz, 1H).

$^{13}\text{C NMR}$ (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 29.3 (CH_3), 102.7 (CH), 107.7 (CH), 118.7 (CH), 122.6 (CH), 122.9 (C), 123.2 (CH+C), 125.1 (CH), 126.5 (CH), 127.0 (CH), 127.2 (CH), 127.5 (C), 127.9 (CH), 129.0 ($2 \times \text{CH}$), 130.3 ($2 \times \text{CH}$), 132.6 (C), 134.0 (C), 139.1 (C), 140.7 (C), 143.8 (C).

LRMS (EI): m/z (%) 307 (M^+ , 100), 291 (13).

HRMS (EI) for $\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{N}$, 307.1361; found, 307.1360.

11-(4-Chlorophenyl)-5-methyl-5H-benzo[b]carbazole (41cb).

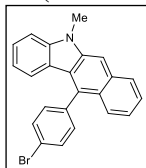
Yellow solid; yield = 89%; m.p. 177–179 °C; R_f = 0.40 (hex/EtOAc, 5:1).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 3.90 (s, 3H), 6.95–7.00 (m, 2H), 7.30–7.37 (m, 2H), 7.43–7.53 (m, 4H), 7.59–7.63 (m, 2H), 7.68 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 8.03 (dd, J = 8.3, 0.5 Hz, 1H).

$^{13}\text{C NMR}$ (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 29.3 (CH_3), 103.1 (CH), 107.9 (CH), 118.8 (CH), 122.6 (C), 122.8 (CH), 123.0 (CH), 123.1 (C), 125.2 (CH), 126.1 (CH), 127.20 (C), 127.24 (CH), 127.3 (CH), 129.4 ($2 \times \text{CH}$), 131.8 ($2 \times \text{CH}$), 132.4 (C), 132.6 (C), 133.9 (C), 137.6 (C), 140.7 (C), 143.9 (C).

LRMS (EI): m/z (%) 343 [$(\text{M}+2)^+$, 36], 341 (M^+ , 100), 342 (29).

HRMS (EI) for $\text{C}_{23}\text{H}_{16}\text{ClN}$, 341.0971; found, 341.0963.

11-(4-Bromophenyl)-5-methyl-5H-benzo[b]carbazole (41cc).

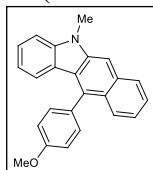
Yellow solid; yield = 65%; m.p. 192–194 °C; R_f = 0.45 (hex/EtOAc, 5:1).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 3.89 (s, 3H), 6.97–7.02 (m, 2H), 7.31–7.37 (m, 2H), 7.37–7.41 (m, 2H), 7.46–7.54 (m, 2H), 7.67–7.70 (m, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.76–7.80 (m, 2H), 8.02–8.05 (m, 1H).

$^{13}\text{C NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 29.3 (CH_3), 103.1 (CH), 107.9 (CH), 118.8 (CH), 122.1 (C), 122.6 (C), 122.8 (CH), 123.0 (CH+C), 125.2 (CH), 126.1 (CH), 127.1 (C), 127.2 (CH), 127.3 (CH), 132.1 ($2 \times \text{CH}$), 132.3 ($2 \times \text{CH}$), 132.4 (C), 132.6 (C), 138.1 (C), 140.6 (C), 143.9 (C).

LRMS (EI): m/z (%) 387 [$(\text{M}+2)^+$, 97], 385 (M^+ , 100), 291 (21), 153 (25).

HRMS (EI) for $\text{C}_{23}\text{H}_{16}\text{BrN}$, 385.0466; found, 385.0457.

11-(4-Methoxyphenyl)-5-methyl-5H-benzo[b]carbazole (41cd).


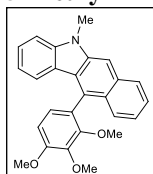
Yellow solid; yield = 85%; m.p. = 172–174 °C; R_f = 0.44 (hex/EtOAc, 5:1).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 3.90 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 6.96 (ddd, J = 7.9, 7.1, 1.0 Hz, 1H), 7.04 (ddd, J = 7.9, 1.3, 0.7, 1H), 7.16–7.20 (m, 2H), 7.29–7.36 (m, 2H), 7.41–7.51 (m, 4H), 7.71 (s, 1H), 7.76–7.79 (m, 1H), 8.01–8.04 (m, 1H).

^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 29.2 (CH_3), 55.4 (CH_3), 102.6 (CH), 107.7 (CH), 114.4 ($2 \times \text{CH}$), 118.6 (CH), 122.5 (CH), 123.0 (C), 123.2 (CH), 123.4 (C), 125.0 (CH), 126.5 (CH), 126.9 (CH), 127.2 (CH), 127.7 (C), 131.2 (C), 131.3 ($2 \times \text{CH}$), 132.6 (C), 133.7 (C), 140.7 (C), 143.7 (C), 159.3 (C).

LRMS (EI): m/z (%) 337 (M^+ , 100), 292 (9), 278 (10).

HRMS (EI) for $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{NO}$, 337.1467; found, 337.1480.

5-Methyl-11-(2,3,4-trimethoxyphenyl)-5H-benzo[b]carbazole (41ce).


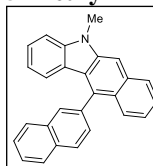
Yellow solid; yield = 90%; m.p. = 245–248 °C.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 3.38 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 4.01 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 6.92 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.96 (at, J = 7.6 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.29–7.35 (m, 2H), 7.42–7.50 (m, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.74 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 8.2 Hz, 1H).

^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 29.3 (CH_3), 56.3 (CH_3), 61.1 (CH_3), 61.4 (CH_3), 102.8 (CH), 107.8 (CH), 108.0 (CH), 118.8 (CH), 122.7 (CH), 122.9 (CH), 123.0 (C), 123.8 (C), 125.1 (CH), 125.4 (C), 125.9 (CH), 126.3 (CH), 127.0 (CH), 127.2 (CH), 127.8 (C), 130.1 (C), 132.6 (C), 140.8 (C), 143.0 (C), 143.8 (C), 152.5 (C), 153.8 (C).

LRMS (EI): m/z (%) 397 (M^+ , 100), 268 (9), 198 (7).

HRMS (EI) for $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{NO}_3$, 397.1678; found, 397.1633.

5-Methyl-11-(naphthalen-2-yl)-5H-benzo[b]carbazole (41cf).


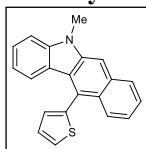
Yellow solid; yield = 58%, m.p. 174–176 °C; R_f = 0.44 (hex/EtOAc, 5:1).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 3.93 (s, 3H), 6.89–6.94 (m, 1H), 7.01–7.04 (m, 1H), 7.35–7.40 (m, 2H), 7.46–7.52 (m, 1H), 7.56–7.61 (m, 1H), 7.64–7.75 (m, 3H), 7.82 (s, 1H), 7.86 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.11–8.15 (m, 3H), 8.19 (d, J = 8.3 Hz, 1H).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100.6 MHz) δ (ppm) = 29.2 (CH_3), 102.9 (CH), 107.8 (CH), 118.7 (CH), 122.7 (CH), 122.8 (C), 123.21 (CH), 123.24 (C), 125.2 (CH), 126.3 (CH), 126.4 (CH), 126.5 (CH), 127.1 (CH), 127.2 (CH), 127.5 (C), 128.1 (CH), 128.4 (CH), 128.6 (CH), 128.7 (CH), 129.2 (CH), 132.6 (C), 133.0 (C), 133.7 (C), 133.8 (C), 136.6 (C), 140.7 (C), 143.8 (C).

LRMS (EI): m/z (%) 357 (M^+ , 100), 356 (19), 341 (15).

HRMS (EI) for $\text{C}_{27}\text{H}_{19}\text{N}$, 357.1517; found, 357.1511.

5-Methyl-11-(thiophen-2-yl)-5H-benzo[*b*]carbazole (41cg).

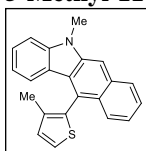
Yellow solid; yield = 73%; m.p. 189–192 °C; R_f = 0.47 (hex/EtOAc, 5:1).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 3.88 (s, 3H), 7.01–7.09 (m, 2H), 7.24 (dd, J = 3.4, 1.1 Hz, 1H), 7.33–7.41 (m, 3H), 7.47–7.54 (m, 2H), 7.67 (dd, J = 5.0, 1.0 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.94 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 8.3 Hz, 1H).

^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 29.3 (CH_3), 104.0 (CH), 107.9 (CH), 119.0 (CH), 122.5 (C), 123.1 (CH), 123.3 (CH), 125.1 (C), 125.3 (CH), 125.6 (C), 126.2 (CH), 126.8 (CH), 127.2 (CH), 127.4 (CH), 127.8 (CH), 128.1 (CH), 128.8 (C), 132.3 (C), 139.3 (C), 140.5 (C), 143.9 (C).

LRMS (EI): m/z (%) 313 (M^+ , 100), 312 (9), 297 (11).

HRMS (EI) for $\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{NS}$, 313.0925; found, 313.0924.

5-Methyl-11-(3-methylthiophen-2-yl)-5H-benzo[*b*]carbazole (41ch).

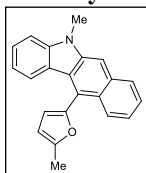
Yellow solid; yield = 71%; m.p. 207–209 °C; R_f = 0.46 (hex/EtOAc, 5:1).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 1.95 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 7.03–7.07 (m, 2H), 7.21 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.34–7.41 (m, 2H), 7.47–7.54 (m, 2H), 7.56 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.87 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 8.0 Hz, 1H).

^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 14.1 (CH_3), 29.3 (CH_3), 103.9 (CH), 107.8 (CH), 119.2 (CH), 122.7 (C), 123.07 (CH), 123.09 (CH), 125.1 (C), 125.2 (C), 125.3 (CH), 125.4 (CH), 126.1 (CH), 127.3 (CH), 127.4 (CH), 128.6 (C), 130.1 (CH), 132.5 (C), 133.4 (C), 136.4 (C), 140.6 (C), 143.9 (C).

LRMS (EI): m/z (%) 327 (M^+ , 100), 215 (11), 133 (13).

HRMS (EI) for $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{S}$, 327.1082; found, 327.1214.

5-Methyl-11-(5-methylfuran-2-yl)-5H-benzo[*b*]carbazole (41ci).

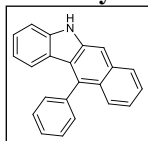
Yellow solid; yield = 51%; m.p. 172–174 °C; R_f = 0.18 (hex/EtOAc, 5:1).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 2.50 (d, J = 0.6 Hz, 3H), 3.88 (s, 3H), 6.36–6.38 (m, 1H), 6.60 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.07–7.12 (m, 1H), 7.33–7.41 (m, 3H), 7.46–7.53 (m, 2H), 7.75 (s, 1H), 8.00 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 8.2 Hz, 1H).

^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 13.9 (CH_3), 29.1 (CH_3), 104.5 (CH), 107.3 (CH), 107.9 (CH), 111.7 (CH), 118.9 (CH), 122.3 (C), 122.4 (C), 123.15 (CH), 123.20 (CH), 125.2 (CH), 126.0 (CH), 127.3 (CH), 127.4 (CH), 128.0 (C), 132.5 (C), 140.6 (C), 143.9 (C), 148.6 (C), 152.4 (C), one quaternary carbon peak is not observed, probably due to overlapping.

LRMS (EI): m/z (%) 311 (M^+ , 100), 268 (13), 253 (12).

HRMS (EI) for $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{NO}$, 311.1310; found, 311.1319.

11-Phenyl-5H-benzo[b]carbazole (41aa).


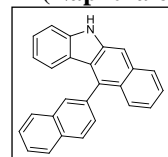
Yellow solid; yield = 65%; m.p. 260–262 °C; R_f = 0.29 (hex/EtOAc, 5:1).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 6.86–6.95 (m, 2H), 7.27–7.40 (m, 3H), 7.45–7.53 (m, 3H), 7.59–7.66 (m, 3H), 7.70–7.74 (m, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.94–7.96 (m, 2H).

^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 104.9 (CH), 110.0 (CH), 119.3 (CH), 122.8 (CH), 123.3 (CH), 123.4 (C), 123.8 (C), 125.2 (CH), 126.5 (CH), 127.06 (CH), 127.12 (CH), 127.7 (C), 127.9 (CH), 129.1 (2 \times CH), 130.3 (2 \times CH), 132.7 (C), 134.0 (C), 139.1 (2 \times C), 142.3 (C).

LRMS (EI): m/z (%) 293 (M^+ , 100), 291 (22), 145 (13).

HRMS (EI) for $\text{C}_{22}\text{H}_{15}\text{N}$, 293.1204; found, 293.1207.

11-(Naphthalen-2-yl)-5H-benzo[b]carbazole (41af).


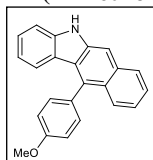
Yellow solid; yield = 50%; m.p. 160–162 °C; R_f = 0.29 (hex/EtOAc, 5:1).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 6.83 (ddd, J = 8.0, 6.8, 1.3 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.28–7.33 (m, 2H), 7.36 (ddd, J = 8.1, 6.8, 1.3 Hz, 1H), 7.50 (ddd, J = 8.2, 6.6, 1.2 Hz, 1H), 7.57–7.66 (m, 3H), 7.74 (s, 1H), 7.76 (dd, J = 8.6, 0.7 Hz, 1H), 7.88 (bs, 1H), 7.92 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.96 (dd, J = 8.3, 0.5 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.07 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 8.3 Hz, 1H).

^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 105.1 (CH), 110.0 (CH), 119.4 (CH), 122.9 (CH), 123.3 (CH), 123.4 (C), 123.8 (C), 125.2 (CH), 126.4 (CH), 126.45 (CH), 126.53 (CH), 127.1 (CH), 127.2 (CH), 127.8 (C), 128.1 (CH), 128.4 (CH), 128.6 (CH), 128.7 (CH), 129.2 (CH), 132.7 (C), 133.1 (C), 133.7 (C), 133.9 (C), 136.5 (C), 139.1 (C), 142.3 (C).

LRMS (EI): m/z (%) 343 (M^+ , 100), 342 (36), 341 (25).

HRMS (EI) for $\text{C}_{26}\text{H}_{17}\text{N}$, 343.1361; found, 343.1344.

11-(4-Methoxyphenyl)-5H-benzo[b]carbazole (41ad).


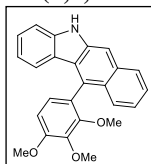
Yellow solid; yield = 92%; m.p. 261–263 °C; R_f = 0.20 (hex/EtOAc, 5:1).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 3.98 (s, 3H), 6.94 (ddd, J = 8.0, 6.5, 1.6 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.15–7.18 (m, 2H), 7.28–7.32 (m, 1H), 7.33 (ddd, J = 8.2, 6.8, 1.0 Hz, 2H), 7.40–7.48 (m, 3H), 7.74 (s, 1H), 7.76 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.91–7.97 (m, 2H).

^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 55.5 (CH_3), 104.8 (CH), 110.0 (CH), 114.5 (2 \times CH), 119.3 (CH), 122.8 (CH), 123.3 (CH), 123.6 (C), 124.1 (C), 125.1 (CH), 126.5 (CH), 127.06 (CH), 127.08 (CH), 128.0 (C), 131.2 (C), 131.4 (2 \times CH), 132.7 (C), 133.8 (C), 139.1 (C), 142.3 (C), 159.4 (C).

LRMS (EI): m/z (%) 323 (M^+ , 100), 279 (8), 278 (10).

HRMS (EI) for $\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{NO}$, 323.1310; found, 323.1308.

11-(2,3,4-Trimethoxyphenyl)-5H-benzo[b]carbazole (41ae).

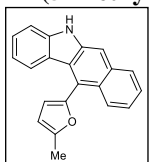
Yellow solid; yield = 98%, m.p. 292–295 °C.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 3.39 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 4.02 (s, 3H), 6.92 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.92–6.97 (m, 1H), 7.00–7.04 (m, 2H), 7.31 (ddd, J = 8.1, 6.7, 1.3 Hz, 1H), 7.34–7.39 (m, 2H), 7.46 (ddd, J = 8.0, 6.6, 1.1 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.94 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.99 (bs, 1H).

¹³C NMR (100.6 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) = 55.9 (CH₃), 60.4 (CH₃), 60.7 (CH₃), 104.8 (CH), 108.5 (CH), 110.4 (CH), 118.2 (CH), 122.0 (CH), 122.2 (CH), 122.4 (C), 123.6 (C), 124.57 (C), 124.59 (CH), 125.4 (CH), 125.6 (CH), 126.8 (C), 126.9 (CH), 127.0 (CH), 129.2 (C), 132.1 (C), 139.2 (C), 142.3 (C), 142.6 (C), 151.6 (C), 153.5 (C).

LRMS (EI): m/z (%) 383 (M⁺, 100), 254 (6), 127 (5).

HRMS (EI) for C₂₅H₂₁NO₃, 383.1521; found, 383.1517.

11-(5-Methylfuran-2-yl)-5H-benzo[b]carbazole (41ai).

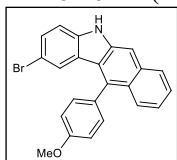
Yellow solid; yield = 68%, m.p. 193–195 °C; R_f = 0.25 (hex/EtOAc, 5:1).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 2.50 (d, J = 0.6 Hz, 3H), 6.36–6.40 (m, 1H), 6.61 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.10 (ddd, J = 8.1, 7.0, 1.2 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.35–7.52 (m, 4H), 7.79 (s, 1H), 7.91–7.96 (m, 1H), 7.99 (bs, 1H), 8.08–8.14 (m, 1H).

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 14.0 (CH₃), 106.7 (CH), 107.4 (CH), 110.2 (CH), 111.7 (CH), 119.5 (CH), 122.4 (C), 122.8 (C), 123.3 (CH), 123.4 (CH), 125.2 (CH), 125.7 (C), 126.1 (CH), 127.2 (CH), 127.5 (CH), 128.3 (C), 132.6 (C), 138.9 (C), 142.4 (C), 148.4 (C), 152.4 (C).

LRMS (EI): m/z (%) 297 (M⁺, 100), 254 (17), 253 (7).

HRMS (EI) for C₂₁H₁₅NO, 297.1154; found, 297.1152.

2-Bromo-11-(4-methoxyphenyl)-5H-benzo[b]carbazole (41ed).

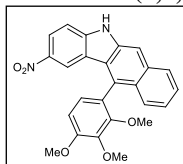
Yellow solid; yield = 48%; m.p. 209–211 °C; R_f = 0.13 (hex/EtOAc, 5:1).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 3.98 (s, 3H), 7.07 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.16–7.19 (m, 2H), 7.21 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.30 (ddd, J = 8.2, 6.6, 1.3 Hz, 1H), 7.37–7.40 (m, 2H), 7.43–7.49 (m, 2H), 7.72–7.77 (m, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.93 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.79 (bs, 1H).

¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 55.7 (CH₃), 105.1 (CH), 111.3 (CH), 111.9 (C), 114.7 (2 × CH), 123.05 (C), 123.08 (CH), 125.47 (C), 125.52 (CH), 126.0 (CH), 126.7 (CH), 127.1 (CH), 128.1 (C), 129.7 (CH), 130.5 (C), 131.2 (2 × CH), 133.0 (C), 134.4 (C), 139.2 (C), 140.9 (C), 159.7 (C).

LRMS (EI): m/z (%) 403 [(M+2)⁺, 100], 401 (M⁺, 98), 278 (31).

HRMS (EI) for C₂₃H₁₆BrNO, 401.0415; found, 401.0414.

2-Nitro-11-(2,3,4-trimethoxyphenyl)-5H-benzo[b]carbazole (41fe).


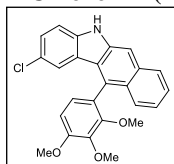
Yellow solid; yield = 85%; m.p. 268–270 °C.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 3.48 (s, 3H), 4.06 (s, 6H), 6.99 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.23–7.29 (m, 1H), 7.36–7.44 (m, 1H), 7.50–7.58 (m, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.86 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.96 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.45 (bs, 1H).

¹³C NMR (75.4 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) = 56.2 (CH₃), 60.6 (CH₃), 60.8 (CH₃), 106.6 (CH), 109.1 (CH), 110.4 (CH), 118.3 (CH), 122.2 (C), 122.8 (C), 123.0 (CH), 123.4 (C), 123.5 (CH), 125.3 (CH), 125.6 (CH), 125.8 (CH), 127.5 (CH+C), 130.4 (C), 132.9 (C), 139.2 (C), 139.6 (C), 142.7 (C), 146.5 (C), 151.5 (C), 154.0 (C).

LRMS (EI): m/z (%) 428 (M⁺, 100), 398 (4).

HRMS (EI) for C₂₅H₂₀N₂O₅, 428.1372; found, 428.1372.

2-Chloro-11-(2,3,4-trimethoxyphenyl)-5H-benzo[b]carbazole (41ge).


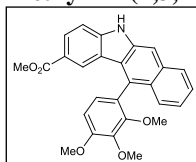
Yellow solid; yield = 94%; m.p. 245–247 °C; R_f = 0.30 (hex/EtOAc, 5:1).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 3.41 (s, 3H), 4.02 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 6.92–6.96 (m, 2H), 7.01 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 7.30–7.35 (m, 1H), 7.47 (ddd, J = 8.2, 6.6, 1.2 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.76 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.95 (bs, 1H).

¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 56.4 (CH₃), 61.2 (CH₃), 61.5 (CH₃), 105.3 (CH), 108.3 (CH), 110.9 (CH), 122.6 (CH), 123.2 (CH), 123.5 (C), 124.69 (C), 124.72 (C), 124.8 (C), 125.5 (CH), 125.8 (CH), 126.4 (CH), 127.0 (CH), 127.2 (CH), 128.1 (C), 130.5 (C), 133.0 (C), 139.4 (C), 140.6 (C), 143.2 (C), 152.5 (C), 154.2 (C).

LRMS (EI): m/z (%) 419 [(M+2)⁺, 33], 417 (M⁺, 100), 253 (5).

HRMS (EI) for C₂₅H₂₀ClNO₃, 417.1132; found, 417.1132.

Methyl 11-(2,3,4-trimethoxyphenyl)-5H-benzo[b]carbazole-2-carboxylate (41he).


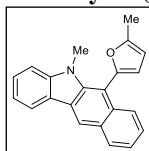
Yellow solid; yield = 80%, m.p. 215–217 °C; R_f = 0.25 (hex/EtOAc, 2:1).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 3.42 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 6.96 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.36 (ddd, J = 8.2, 6.6, 1.3 Hz, 1H), 7.48 (ddd, J = 8.1, 6.7, 1.2 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.71 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.88–7.89 (m, 1H), 8.04 (dd, J = 8.5, 1.6 Hz, 1H), 8.19 (bs, 1H).

¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 51.9 (CH₃), 56.4 (CH₃), 61.3 (CH₃), 61.5 (CH₃), 105.6 (CH), 108.4 (CH), 109.6 (CH), 109.9 (C), 121.2 (C), 123.3 (C), 123.4 (CH), 124.0 (C), 124.8 (C), 125.0 (CH), 125.4 (CH), 125.8 (CH), 126.4 (CH), 127.3 (CH), 128.4 (C), 129.0 (CH), 130.5 (C), 133.0 (C), 139.2 (C), 143.4 (C), 152.5 (C), 154.2 (C), 167.6 (C).

LRMS (EI): m/z (%) 441 (M⁺, 100), 253 (4).

HRMS (EI) for C₂₇H₂₃NO₅, 441.1576; found, 441.1581.

5-Methyl-6-(5-methylfuran-2-yl)-5H-benzo[b]carbazole (41'ci).

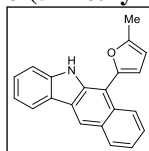
Yellow foam; yield = 10%; R_f = 0.30 (hex/EtOAc, 5:1).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 2.48 (s, 3H), 3.44 (s, 3H), 6.28–6.32 (m, 1H), 6.53 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.25–7.36 (m, 2H), 7.39–7.59 (m, 3H), 7.90–7.95 (m, 1H), 8.04–8.09 (m, 1H), 8.21–8.26 (m, 1H), 8.64 (s, 1H).

^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 14.1 (CH_3), 30.9 (CH_3), 107.2 (CH), 107.4 (C), 108.5 (CH), 113.7 (CH), 119.3 (CH), 120.3 (CH), 120.7 (CH), 122.6 (C), 122.8 (CH), 124.6 (CH), 125.6 (C), 125.7 (CH), 127.5 (CH), 127.7 (C), 128.5 (CH), 133.5 (C), 144.4 (C), 147.0 (C), 152.1 (C), one quaternary C peak is not observed, probably due to overlapping.

LRMS (EI): m/z (%) 311 (M^+ , 100), 254 (70), 149 (60).

HRMS (EI) for $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{NO}$, 311.1310; found, 311.1303.

6-(5-Methylfuran-2-yl)-5H-benzo[b]carbazole (41'ai).

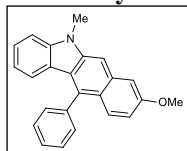
Yellow foam; yield = 7%; R_f = 0.33 (hex/EtOAc, 5:1).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 2.55 (d, J = 0.6 Hz, 3H), 6.30–6.33 (m, 1H), 6.77 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.26–7.29 (m, 1H), 7.40–7.55 (m, 4H), 8.07 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.67 (bs, 1H).

^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 14.2 (CH_3), 107.7 (C), 107.9 (CH), 110.5 (CH), 111.6 (CH), 119.4 (CH), 119.7 (CH), 121.2 (CH), 122.9 (CH), 123.2 (C), 124.5 (CH), 125.5 (C), 125.9 (CH), 127.5 (CH), 128.9 (C), 129.2 (CH), 129.7 (C), 137.7 (C), 141.9 (C), 149.1 (C), 152.1 (C).

LRMS (EI): m/z (%) 297 (M^+ , 100), 245 (70), 149 (60).

HRMS (EI) for $\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{NO}$, 297.1154; found, 297.1164.

8-Methoxy-5-methyl-11-phenyl-5H-benzo[b]carbazole (44a).

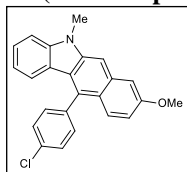
Yellow foam; yield = 60%; m.p. 175–177 °C; R_f = 0.45 (hex/EtOAc, 5:1).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 3.87 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 6.87–6.94 (m, 2H), 7.00 (dd, J = 9.2, 2.6 Hz, 1H), 7.30–7.33 (m, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.42 (ddd, J = 8.3, 6.6, 1.8, 1H), 7.50–7.52 (m, 2H), 7.59–7.66 (m, 5H).

^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 29.2 (CH_3), 55.4 (CH_3), 101.6 (CH), 104.7 (CH), 107.7 (CH), 115.9 (CH), 118.7 (CH), 121.3 (C), 122.7 (CH), 123.13 (C), 123.15 (C), 126.5 (CH), 127.9 (CH), 128.1 (CH), 129.0 (2 \times CH), 130.2 (2 \times CH), 134.0 (C), 134.2 (C), 139.2 (C), 141.4 (C), 143.5 (C), 157.4 (C).

LRMS (EI): m/z (%) 337 (M^+ , 100), 294 (36), 278 (11).

HRMS (EI) for $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{NO}$, 337.1467; found, 337.1465.

11-(4-Chlorophenyl)-8-methoxy-5-methyl-5H-benzo[b]carbazole (44b).


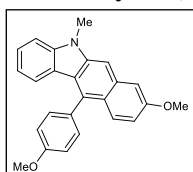
Yellow solid; yield = 68%; m.p. 202–204 °C; R_f = 0.52 (hex/EtOAc, 5:1).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 3.87 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 6.95 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 6.95–6.96 (m, 1H), 7.00 (dd, J = 9.3, 2.6 Hz, 1H), 7.31–7.34 (m, 2H), 7.41–7.46 (m, 3H), 7.56 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.58–7.62 (m, 3H).

^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 29.3 (CH_3), 55.5 (CH_3), 102.0 (CH), 104.8 (CH), 107.8 (CH), 116.1 (CH), 118.8 (CH), 121.3 (C), 122.6 (CH), 122.9 (C), 123.0 (C), 126.7 (CH), 127.8 (CH), 129.3 (2 \times CH), 131.7 (2 \times CH), 132.6 (C), 133.9 (C), 134.0 (C), 137.7 (C), 141.3 (C), 143.5 (C), 157.4 (C).

LRMS (EI): m/z (%) 373 [$(\text{M}+2)^+$, 33], 371 (M^+ , 100), 328 (23).

HRMS (EI) for $\text{C}_{24}\text{H}_{18}\text{ClNO}$, 371.1077; found, 371.1090.

8-Methoxy-11-(4-methoxyphenyl)-5-methyl-5H-benzo[b]carbazole (44c).


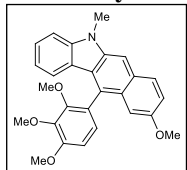
Yellow solid; yield = 73%; m.p. 190–192 °C; R_f = 0.25 (hex/EtOAc, 5:1).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 3.86 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 6.93–6.98 (m, 1H), 6.99–7.04 (m, 2H), 7.15–7.20 (m, 2H), 7.30–7.34 (m, 2H), 7.40–7.46 (m, 3H), 7.60 (s, 1H), 7.69 (d, J = 9.3 Hz, 1H).

^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 29.2 (CH_3), 55.4 (CH_3), 55.5 (CH_3), 101.5 (CH), 104.7 (CH), 107.6 (CH), 114.4 (2 \times CH), 115.7 (CH), 118.7 (CH), 121.7 (C), 122.7 (CH), 123.3 (C), 123.5 (C), 126.4 (CH), 128.2 (CH), 131.29 (C), 131.31 (2 \times CH), 133.97 (C), 134.01 (C), 141.4 (C), 143.4 (C), 157.4 (C), 159.3 (C).

LRMS (EI): m/z (%) 367 (M^+ , 100), 324 (22).

HRMS (EI) for $\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{NO}_2$, 367.1572; found, 367.1572.

9-Methoxy-5-methyl-11-(2,3,4-trimethoxyphenyl)-5H-benzo[b]carbazole (45d).


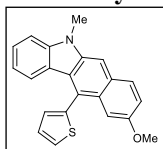
Yellow foam; yield = 82% (for the mixture with **44d**); R_f = 0.28 (hex/EtOAc, 2:1).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 3.40 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 6.92 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.92–6.97 (m, 1H), 7.01–7.04 (m, 3H), 7.19 (dd, J = 9.0, 2.6 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.40–7.45 (m, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.92 (d, J = 9.0 Hz, 1H).

^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 29.3 (CH_3), 55.3 (CH_3), 56.2 (CH_3), 61.1 (CH_3), 61.4 (CH_3), 103.1 (CH), 104.3 (CH), 107.7 (CH), 108.1 (CH), 118.3 (CH), 118.6 (CH), 122.87 (CH), 122.89 (C), 124.0 (C), 125.6 (C), 126.0 (CH), 126.9 (CH), 128.4 (C), 128.5 (C), 128.70 (C), 128.73 (CH), 139.6 (C), 143.0 (C), 143.8 (C), 152.5 (C), 153.7 (C), 155.5 (C).

LRMS (EI): m/z (%) 427 (M^+ , 100), 371 (75), 242 (34).

HRMS (EI) for $\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{NO}_4$, 427.1784; found, 427.1787.

9-Methoxy-5-methyl-11-(thiophen-2-yl)-5H-benzo[*b*]carbazole (45e).

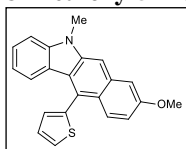
Yellow foam; yield = 19%; R_f = 0.34 (hex/EtOAc, 5:1).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 3.79 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 6.95–7.02 (m, 2H), 7.16–7.21 (m, 3H), 7.32–7.37 (m, 2H), 7.43–7.48 (m, 1H), 7.63–7.66 (m, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.92 (d, J = 8.8 Hz, 1H).

^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 29.3 (CH_3), 55.3 (CH_3), 104.1 (CH), 104.4 (CH), 107.8 (CH), 118.6 (CH), 118.8 (CH), 122.4 (C), 123.3 (CH), 124.1 (C), 125.4 (C), 126.8 (CH), 127.3 (CH), 127.8 (CH), 127.9 (CH), 128.2 (C), 128.7 (CH), 129.7 (C), 139.3 (C), 139.6 (C), 143.8 (C), 155.8 (C).

LRMS (EI): m/z (%) 343 (M^+ , 100), 300 (28).

HRMS (EI) for $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{NOS}$, 343.1031; found, 343.1030.

8-Methoxy-5-methyl-11-(thiophen-2-yl)-5H-benzo[*b*]carbazole (44e).

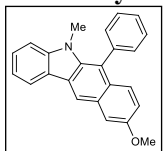
Yellow solid; yield = 56%; m.p. 156–158 °C; R_f = 0.27 (hex/EtOAc, 5:1).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 3.84 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 6.98–7.05 (m, 2H), 7.06 (dd, J = 9.3, 2.6 Hz, 1H), 7.22 (dd, J = 3.4, 1.2 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.36 (dd, J = 5.2, 3.4 Hz, 1H), 7.45 (ddd, J = 8.3, 6.3, 2.1 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.65 (dd, J = 5.2, 1.2 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 9.3 Hz, 1H).

^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 29.2 (CH_3), 55.4 (CH_3), 102.9 (CH), 104.7 (CH), 107.8 (CH), 116.3 (CH), 119.0 (CH), 122.77 (C), 122.84 (CH), 123.3 (C), 124.6 (C), 125.7 (C), 126.7 (CH), 126.8 (CH), 127.7 (CH), 127.8 (CH), 128.0 (CH), 133.7 (C), 139.4 (C), 141.1 (C), 143.5 (C), 157.4 (C).

LRMS (EI): m/z (%) 343 (M^+ , 100), 328 (23).

HRMS (EI) for $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{NOS}$, 343.1031; found, 343.1030.

9-Methoxy-5-methyl-6-phenyl-5H-benzo[*b*]carbazole (44'a).

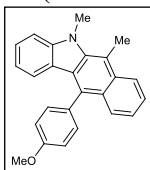
Yellow foam; yield = 4%; R_f = 0.50 (hex/EtOAc, 5:1).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 3.22 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 7.05 (dd, J = 9.4, 2.7 Hz, 1H), 7.22–7.26 (m, 2H), 7.37 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.45–7.54 (m, 7H), 8.20–8.23 (m, 1H), 8.51 (s, 1H).

^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 32.2 (CH_3), 55.4 (CH_3), 105.7 (CH), 108.3 (CH), 116.8 (CH), 118.3 (CH), 118.8 (CH), 119.1 (C), 120.6 (CH), 122.4 (C), 126.0 (C), 126.8 (CH), 127.3 (CH), 127.7 (CH), 128.0 (C), 128.2 (2 \times CH), 128.7 (C), 131.9 (2 \times CH), 136.9 (C), 138.1 (C), 144.5 (C), 155.4 (C).

LRMS (EI): m/z (%) 337 (M^+ , 100), 294 (48).

HRMS (EI) for $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{NO}$, 337.1467; found, 337.1476.

11-(4-Methoxyphenyl)-5,6-dimethyl-5H-benzo[b]carbazole (46a).


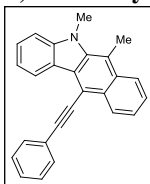
Yellow solid; yield = 65%; m.p. = 207–210 °C; R_f = 0.37 (hex/EtOAc, 5:1).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 3.18 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 4.14 (s, 3H), 6.87–6.91 (m, 1H), 6.92–6.97 (m, 1H), 7.17–7.21 (m, 2H), 7.31–7.47 (m, 5H), 7.54–7.59 (m, 1H), 7.77–7.80 (m, 1H), 8.23–8.26 (m, 1H).

^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 14.8 (CH_3), 34.6 (CH_3), 55.5 (CH_3), 108.3 (CH), 111.8 (C), 114.5 ($2 \times \text{CH}$), 118.9 (CH), 122.4 (CH), 123.0 (CH), 123.2 (CH), 123.4 (C), 124.3 (C), 124.9 (CH), 126.9 (CH), 127.0 (CH), 128.3 (C), 131.5 ($2 \times \text{CH}$), 131.6 (C), 131.8 (C), 132.2 (C), 139.9 (C), 145.7 (C), 159.3 (C).

LRMS (EI): m/z (%) 351 (M^+ , 100), 336 (9), 292 (11).

HRMS (EI) for $\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{NO}$, 351.1623; found, 351.1622.

5,6-Dimethyl-11-(2-phenylethynyl)-5H-benzo[b]carbazole (46b).


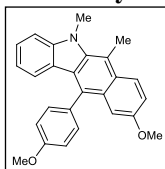
Yellow solid; yield = 67%; m.p. = 180–182 °C; R_f = 0.38 (hex/EtOAc, 5:1).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 3.14 (s, 3H), 4.12 (s, 3H), 7.26–7.31 (m, 1H), 7.36 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.42–7.60 (m, 6H), 7.79–7.83 (m, 2H), 8.17–8.20 (m, 1H), 8.69–8.72 (m, 1H), 8.97–9.02 (m, 1H).

^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 15.0 (CH_3), 34.5 (CH_3), 87.7 (C), 99.4 (C), 108.4 (CH), 109.9 (C), 114.3 (C), 119.4 (CH), 123.2 (C), 123.39 (CH), 123.41 (CH), 123.6 (CH), 124.1 (C), 125.4 (CH), 126.6 (C), 126.7 (CH), 127.9 (CH), 128.5 (CH), 128.7 ($2 \times \text{CH}$), 129.4 (C), 131.7 ($2 \times \text{CH}$), 132.0 (C), 139.8 (C), 145.7 (C).

LRMS (EI): m/z (%) 345 (M^+ , 100), 330 (15), 172 (13).

HRMS (EI) for $\text{C}_{26}\text{H}_{19}\text{N}$, 345.1517; found, 345.1514.

9-Methoxy-11-(4-methoxyphenyl)-5,6-dimethyl-5H-benzo[b]carbazole (47).


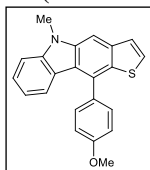
Yellow solid; yield = 70%; m.p. = 166–168 °C; R_f = 0.37 (hex/EtOAc, 5:1).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 3.16 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 4.13 (s, 3H), 6.79–6.83 (m, 1H), 6.88 (ddd, J = 8.0, 7.1, 1.0 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.14–7.18 (m, 2H), 7.23 (dd, J = 9.4, 2.7 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.35–7.42 (m, 3H), 8.14 (d, J = 9.4 Hz, 1H).

^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 14.9 (CH_3), 34.6 (CH_3), 55.3 (CH_3), 55.5 (CH_3), 104.9 (CH), 108.3 (CH), 112.3 (C), 114.7 ($2 \times \text{CH}$), 117.7 (CH), 118.7 (CH), 123.2 (CH), 123.4 (C), 124.6 (CH), 124.8 (C), 126.9 (CH), 127.9 (C), 129.2 (C), 130.5 (C), 131.5 ($2 \times \text{CH}$), 131.9 (C), 138.7 (C), 145.7 (C), 155.2 (C), 159.2 (C).

LRMS (EI): m/z (%) 381 (M^+ , 100), 351 (19).

HRMS (EI) for $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{NO}_2$, 381.1729; found, 381.1726.

10-(4-Methoxyphenyl)-5-methyl-5H-thieno[3,2-*b*]carbazole (48a).

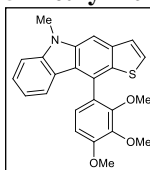
Yellow solid; yield = 53%; m.p. 201–203 °C; R_f = 0.23 (hex/EtOAc, 5:1).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 3.87 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 7.0 (ddd, J = 8.1, 7.2, 1.1 Hz, 1H), 7.15–7.19 (m, 2H), 7.35–7.38 (m, 2H), 7.44 (ddd, J = 8.1, 7.1, 1.1 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.60–7.63 (m, 2H), 7.73 (s, 1H).

^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 29.3 (CH_3), 55.5 (CH_3), 100.6 (CH), 107.9 (CH), 114.6 (2 \times CH), 118.5 (CH), 120.2 (C), 122.2 (C), 122.4 (CH), 124.0 (CH), 126.0 (CH), 127.5 (CH), 130.6 (2 \times CH), 130.7 (C), 131.6 (C), 133.5 (C), 138.1 (C), 141.0 (C), 142.6 (C), 159.7 (C).

LRMS (EI): m/z (%) 343 (M^+ , 100), 328 (11).

HRMS (EI) for $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{NOS}$, 343.1031; found, 343.1031.

5-Methyl-10-(2,3,4-trimethoxyphenyl)-5H-thieno[3,2-*b*]carbazole (48b).

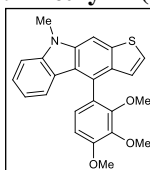
Yellow solid; yield = 94% m.p. = 215–217 °C; R_f = 0.17 (hex/EtOAc, 5:1).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 3.47 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 4.01 (s, 6H), 6.89 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.95–7.01 (m, 1H), 7.14 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.39–7.44 (m, 1H), 7.46 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H).

^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 29.4 (CH_3), 56.2 (CH_3), 61.3 (CH_3), 61.4 (CH_3), 100.8 (CH), 107.9 (CH), 108.0 (CH), 118.7 (CH), 120.9 (C), 122.1 (CH), 122.3 (C), 123.9 (CH), 125.2 (CH), 125.7 (C), 126.0 (CH), 127.0 (C), 127.3 (CH), 133.8 (C), 138.0 (C), 140.7 (C), 142.6 (C), 142.9 (C), 152.2 (C), 154.1 (C).

LRMS (EI): m/z (%) 403 (M^+ , 100), 357 (9).

HRMS (EI) for $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{NO}_3\text{S}$, 403.1242; found, 403.1244.

9-Methyl-4-(2,3,4-trimethoxyphenyl)-9H-thieno[2,3-*b*]carbazole (49).

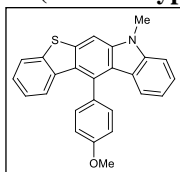
White solid; yield = 80% m.p. 213–215 °C; R_f = 0.20 (hex/EtOAc, 5:1).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 3.42 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 4.01 (s, 3H), 6.87 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.95–7.00 (m, 1H), 7.07–7.09 (m, 1H), 7.10–7.13 (m, 1H), 7.17–7.20 (m, 1H), 7.23 (dd, J = 5.6, 0.5 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.39–7.44 (m, 1H), 7.83 (s, 1H).

^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 29.3 (CH_3), 56.2 (CH_3), 61.2 (CH_2), 61.3 (CH_2), 100.0 (CH), 107.7 (CH), 108.1 (C), 118.7 (CH), 120.8 (C), 122.1 (CH), 122.6 (CH), 123.0 (CH), 123.5 (CH), 125.6 (CH), 125.8 (C), 125.9 (CH), 127.8 (C), 133.6 (C), 138.4 (C), 140.5 (C), 142.4 (C), 142.8 (C), 152.3 (C), 153.8 (C).

LRMS (EI): m/z (%) 403 (M^+ , 100), 201 (8).

HRMS (EI) for $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{NO}_3\text{S}$, 403.1242; found, 403.1242.

12-(4-Methoxyphenyl)-7-methyl-7H-benzo[4,5]thieno[2,3-b]carbazole (50).


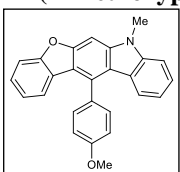
Black foam; yield = 51%; R_f = 0.36 (hex/EtOAc, 4:1).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 3.88 (s, 3H), 4.02 (s, 3H), 6.86 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.93–7.01 (m, 2H), 7.06–7.12 (m, 1H), 7.18–7.24 (m, 2H), 7.26–7.31 (m, 1H), 7.36 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.39–7.46 (m, 3H), 7.76–7.81 (m, 2H).

^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 29.4 (CH_3), 55.6 (CH_3), 100.5 (CH), 108.2 (CH), 115.2 ($2 \times \text{CH}$), 119.1 (CH), 121.3 (C), 122.4 (CH), 122.5 (CH), 123.3 (C), 124.0 (CH), 124.1 (CH), 125.1 (CH), 125.8 (CH), 126.6 (C), 130.3 ($2 \times \text{CH}$), 131.9 (C), 133.5 (C), 136.6 (C), 138.5 (C), 138.7 (C), 140.8 (C), 142.1 (C), 159.7 (C).

LRMS (EI): m/z (%) 393 (M^+ , 100), 348 (5), 196 (4).

HRMS (EI) for $\text{C}_{26}\text{H}_{19}\text{NOS}$, 393.1190; found, 393.1187.

12-(4-Methoxyphenyl)-7-methyl-7H-benzofuro[2,3-b]carbazole (51).


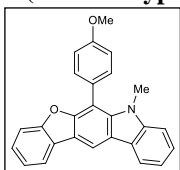
Yellow solid; yield = 34%; R_f = 0.30 (hex/EtOAc, 20:1).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 3.91 (s, 3H), 4.01 (s, 3H), 6.98 (ddd, J = 8.0, 5.0, 3.1 Hz, 1H), 7.03–7.09 (m, 2H), 7.16–7.22 (m, 3H), 7.28–7.34 (m, 1H), 7.37–7.40 (m, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.50–7.56 (m, 3H).

^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 29.6 (CH_3), 55.5 (CH_3), 89.8 (CH), 108.2 (CH), 111.1 (CH), 114.7 ($2 \times \text{CH}$), 116.6 (C), 118.5 (C), 119.0 (CH), 121.4 (CH), 121.9 (CH), 122.4 (CH), 123.1 (C), 125.17 (CH), 125.21 (C), 125.6 (CH), 130.5 ($2 \times \text{CH}$), 130.7 (C), 131.3 (C), 141.7 (C), 142.0 (C), 155.9 (C), 156.7 (C), 159.7 (C).

LRMS (EI): m/z (%) 377 (M^+ , 100), 331 (5).

HRMS (EI) for $\text{C}_{26}\text{H}_{19}\text{NO}_2$, 377.1423; found, 377.1420.

6-(4-Methoxyphenyl)-7-methyl-7H-benzofuro[2,3-b]carbazole (51').


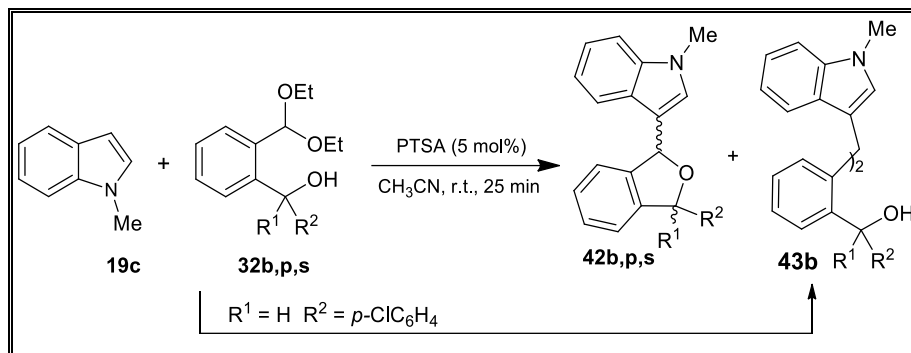
Yellow foam; yield = 22%; R_f = 0.23 (hex/EtOAc, 20:1).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 3.40 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 6.78 (ddd, J = 7.8, 1.3, 0.6 Hz, 1H), 7.03 (m, 1H), 7.22–7.28 (m, 2H), 7.31–7.38 (m, 2H), 7.46–7.51 (m, 3H), 7.52–7.55 (m, 1H), 8.17 (ddd, J = 7.7, 1.1, 0.6 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H).

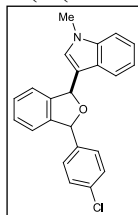
^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 32.4 (CH_3), 55.5 (CH_3), 100.9 (CH), 108.7 (CH), 111.3 (CH), 114.2 ($2 \times \text{CH}$), 118.76 (C), 118.81 (CH), 120.4 (CH), 122.0 (CH), 122.2 (CH), 122.7 (C), 123.0 (C), 123.9 (C), 125.3 (C), 126.3 (CH), 126.6 (CH), 129.5 (C), 131.7 ($2 \times \text{CH}$), 135.7 (C), 143.2 (C), 150.5 (C), 157.2 (C), 159.7 (C).

LRMS (EI): m/z (%) 377 (M^+ , 100), 318 (8).

HRMS (EI) for $\text{C}_{26}\text{H}_{19}\text{NO}_2$, 377.1423; found, 377.1416.

3.3 Synthesis of Isobenzofurans **42** and Bisindole **43**

General Procedure: To a mixture of acetal **32** (1 mmol) and *N*-methylindole **19c** (131.2 mg, 1 mmol), in MeCN (1 ml) was added PTSA (10 mg, 5 mol %). The reaction mixture was stirred for 25 min at r.t., then was quenched with a 0.5 M NaOH solution and extracted with EtOAc (3 × 15 ml). The combined organic layers were dried over anhydrous Na₂SO₄ and concentrated at reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography of hexane and EtOAc as eluent to obtain isobenzofurans derivatives **42** and bisindolylmethane **43b**.

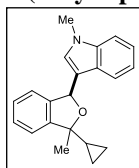
3-(3-(4-Chlorophenyl)-1,3-dihydroisobenzofuran-1-yl)-1-methyl-1*H*-indole (**42b**).

Isolated as a ca. 1.2:1 mixture of diastereoisomers. Yellow foam; yield = 38%; *R_f* = 0.28 (hex/EtOAc, 5:1).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 3.76 (s, 3H, one diast.), 3.81 (s, 3H, one diast.), 6.19 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H, one diast.), 6.35 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H, one diast.), 6.60 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H, one diast.), 6.78 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H, one diast.), 6.98–7.08 (m, 4H, both diast.), 7.11–7.40 (m, 22 H, both diast.).

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 32.9 (CH₃), 33.0 (CH₃), 79.2 (CH), 79.6 (CH), 84.2 (CH), 84.4 (CH), 109.56 (CH), 109.64 (CH), 114.5 (C), 115.1 (C), 119.6 (CH), 119.7 (2 × CH), 120.1 (CH), 122.06 (CH), 122.09 (CH), 122.14 (CH), 122.3 (CH), 122.65 (CH), 122.68 (CH), 126.7 (C), 126.8 (C), 128.0 (2 × CH), 128.1 (CH), 128.2 (CH), 128.4 (CH), 128.6 (2 × CH), 128.71 (2 × CH), 128.74 (2 × CH), 128.8 (2 × CH), 129.2 (CH), 133.77 (C), 133.80 (C), 137.8 (2 × C), 140.5 (C), 141.1 (C), 141.5 (C), 141.7 (C), 142.1 (C), 142.9 (C). **LRMS** (EI): *m/z* (%) 359 (M⁺, 100), 361 [(M+2)⁺, 34], 358 (47), 230 (26), 229 (30), 228 (73), 193 (87), 165 (40), 158 (65), 131 (24).

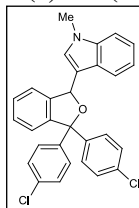
HRMS (EI) for C₂₃H₁₈NOCl, 359.1077; found, 359.1079.

3-(3-Cyclopropyl-3-methyl-1,3-dihydroisobenzofuran-1-yl)-1-methyl-1H-indole (42p).


Isolated as a ca. 1:1 mixture of diastereoisomers. Yellow foam; yield = 70%; R_f = 0.30 (hex/EtOAc, 6:1).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 0.38–0.62 (m, 6H, both diast), 0.87–1.05 (m, 2H, both diast), 1.34–1.52 (m, 2H, both diast), 1.59 (s, 3H, one diast), 1.78 (s, 3H, one diast), 3.78 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 6.56 (s, 1H, one diast), 6.58 (s, 1H, one diast), 7.01–7.20 (m, 4H), 7.23–7.47 (m, 8H).

^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 1.1 (CH_2), 1.18 (CH_2), 1.23 (CH_2), 1.4 (CH_2), 21.1 (CH), 21.3 (CH), 25.5 (CH_3), 27.3 (CH_3), 32.70 (CH_3), 32.74 (CH_3), 76.9 (C), 78.3 (C), 85.7 (CH), 86.3 (CH), 109.35 (CH), 109.39 (CH), 115.2 (C), 119.2 (CH), 119.3 (CH), 119.9 (CH), 120.2 (CH), 120.9 (CH), 121.4 (CH), 121.73 (CH), 121.76 (CH), 122.4 (CH), 122.5 (CH), 125.4 (C), 126.4 (C), 127.4 (CH), 127.60 (CH), 127.64 (CH), 128.3 (CH), 128.6 (CH), 129.1 (CH), 137.7 (C), 137.8 (C), 141.3 (C), 142.2 (C), 145.5 (C), 147.5 (C).

3-(3,3-Bis(4-chlorophenyl)-1,3-dihydroisobenzofuran-1-yl)-1-methyl-1H-indole (42s).


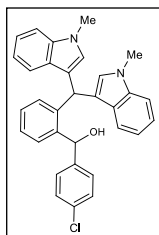
Yellow foam; yield = 60%; R_f = 0.28 (hex/EtOAc, 5:1).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 3.82 (s, 3H), 6.45 (s, 1H), 7.01–7.09 (m, 1H), 7.14–7.22 (m, 3H), 7.25–7.48 (m, 13H).

^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 32.9 (CH_3), 77.6 (C), 90.8 (CH), 109.6 (CH), 113.4 (C), 119.5 (CH), 120.1 (CH), 122.1 (CH), 122.9 (CH), 123.5 (CH), 126.6 (C), 127.8 (CH), 128.2 (2 \times CH), 128.29 (CH), 128.34 (2 \times CH), 128.7 (2 \times CH), 129.3 (2 \times CH), 129.5 (CH), 133.3 (C), 133.6 (C), 137.8 (C), 142.1 (C), 142.5 (C), 143.8 (C), 143.9 (C).

(2-(Bis(1-methyl-1H-indol-3-yl)methyl)phenyl)(4-chlorophenyl)metanol (43b).

Red foam; yield = 32%; R_f = 0.13 (hex/EtOAc, 5:1)



^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 2.22 (bs, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 6.09 (s, 1H), 6.16 (s, 1H), 6.33 (s, 1H), 6.47 (s, 1H), 6.83–7.09 (m, 3H), 7.13–7.38 (m, 12 H), 7.66 (d, J = 7.8 Hz, 1H).

^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 32.7 (CH_3), 32.8 (CH_3), 35.5 (CH), 72.4 (CH), 109.1 (CH), 109.3 (CH), 117.3 (C), 117.6 (C), 118.8 (CH), 118.9 (CH), 119.7 (CH), 119.9 (CH), 121.6 (CH), 121.8 (CH), 126.66 (CH), 126.71 (CH), 127.2 (C), 127.4 (C), 127.8 (CH), 128.5 (2 \times CH), 128.6 (CH), 128.8 (2 \times CH), 129.0 (CH), 129.2 (CH), 133.3 (C), 137.48 (C), 137.53 (C), 140.7 (C), 141.3 (C), 141.9 (C).

LRMS (EI): m/z (%) 361 (32), 360 (32), 359 (100), 165 (35), 158 (47), 131 (28).

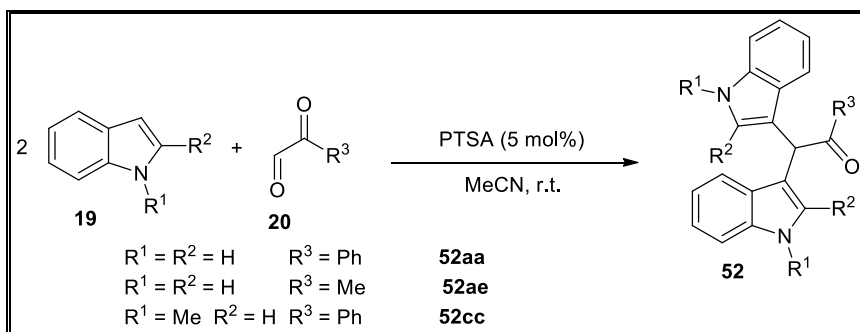
HRMS (EI) for $\text{C}_{32}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{ClO}$, 488.1655; found, 488.1655

4. SYNTHESIS OF 1-INDOL-3-YLCARBAZOLES AND α -INDOL-3-YL- α -ALKENYLACETOPHENONES

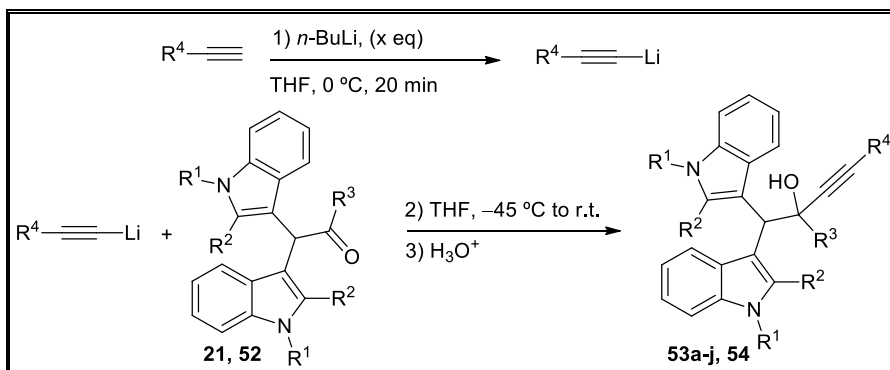
4.1 Synthesis of 1-Indol-3-ylcarbazol

4.1.1 Synthesis of α,α -Bis(indol-3-yl) Ketones **52**

Starting α,α -bis(indol-3-yl) ketones **52** were prepared by reaction of phenyl glyoxal or pyruvic aldehyde, with the corresponding indole in CH₃CN catalyzed by PTSA following a procedure previously described by our group. Characterization data for α,α -bis(indol-3-yl) ketones **52cc**, **52aa** and **52ae** have been previously reported.¹¹²

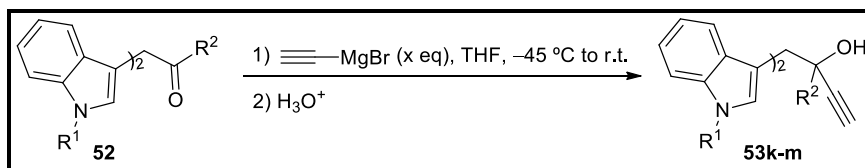


4.1.2 Synthesis of Alcohols **53a-k** and **54**



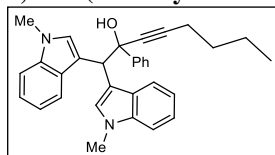
General Procedure: To a solution of the corresponding alkyne (2 eq, 6 mmol for **52cc** and **21cd**; 3 eq, 9 mmol for **21ac**; 4 eq, 12 mmol for **52aa**, **21ba**, and 5 eq, 15 mmol for **52ae**) in THF (12–30 ml), at 0 °C, was added *n*-BuLi (1.6 M in hexanes) (3.75 ml, 2 eq, 6 mmol, for **52cc** and **21cd**; 5.6 ml, 3 eq, 9 mmol, for **21ac**; 7.5 ml, 4 eq, 12 mmol, for **52aa**, **21ba** and 9.4 ml, 5 eq, 15 mmol, for **52ae**). The solution was stirred at 0 °C for 20 min, then the appropriate ketone **52** or **21** was added (1 eq, 3 mmol) at –45 °C. The resulting mixture was stirred at r.t. until ketone was consumed as determined by TLC. The reaction was quenched with a saturated NH₄Cl aqueous solution and extracted with Et₂O (3 × 20 ml). The combined organic layers were dried over anhydrous Na₂SO₄ and

concentrated at reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography using mixtures of hexane and EtOAc as eluents to obtain the alkynols **53a-j** and **54**.



General Procedure: To a solution of the corresponding ketone **52** (5 mmol, 1 eq), in THF (20–30 ml), at $-45\text{ }^{\circ}\text{C}$, was added ethynylmagnesium bromide (0.5 M in THF) (10 mmol, 2 eq for **52cc**, 20 mmol, 4 eq for **52aa**, and 25 mmol, 5 eq for **52ae**). The resulting mixture was stirred at r.t. until ketone **52** was consumed as determined by TLC. Then, the reaction was quenched with a saturated NH_4Cl aqueous solution and extracted with Et_2O ($3 \times 25\text{ ml}$). The combined organic layers were dried over anhydrous Na_2SO_4 and concentrated at reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography using mixtures of hexane and EtOAc as eluents to obtain the alkynols **53k-m**.

1,1-Bis(1-methyl-1H-indol-3-yl)-2-phenyloct-3-yn-2-ol (**53a**).



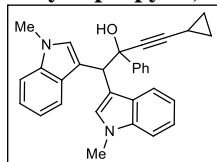
White solid; yield = 75%; m.p. $136\text{--}138\text{ }^{\circ}\text{C}$.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 0.96 (t, $J = 7.2\text{ Hz}$, 3H), 1.33–1.60 (m, 4H), 2.33 (t, $J = 6.9\text{ Hz}$, 2H), 3.10 (s, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 5.20 (s, 1H), 6.86–6.98 (m, 1H), 7.04–7.10 (m, 1H), 7.11–7.16 (m, 1H), 7.16–7.30 (m, 8H), 7.38 (s, 1H), 7.63 (dt, $J = 7.9, 1.0\text{ Hz}$, 1H), 7.67–7.71 (m, 2H).

^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 13.8 (CH_3), 18.8 (CH_2), 22.1 (CH_2), 30.7 (CH_2), 32.76 (CH_3), 32.84 (CH_3), 47.0 (CH), 76.5 (C), 83.6 (C), 87.8 (C), 108.7 (CH), 109.0 (CH), 114.0 (C), 114.5 (C), 118.5 (CH), 119.0 (CH), 119.3 (CH), 119.5 (CH), 121.1 (CH), 121.5 (CH), 126.6 ($2 \times \text{CH}$), 127.3 (CH), 127.6 ($2 \times \text{CH}$), 128.5 (CH), 136.3 (C), 136.6 (C), 144.1 (C), one aromatic carbon peak was missing due to overlapping.

EI-LRMS m/z 273 (100).

4-Cyclopropyl-1,1-bis(1-methyl-1H-indol-3-yl)-2-phenylbut-3-yn-2-ol (**53b**).

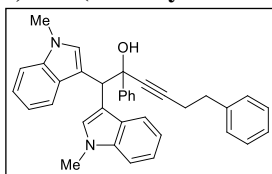


White solid; yield = 50%; m.p. $215\text{--}217\text{ }^{\circ}\text{C}$.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 1.05–1.22 (m, 2H), 1.23–1.38 (m, 1H), 2.56 (s, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 5.24 (s, 1H), 6.93 (ddd, $J = 8.0, 5.2, 1.8\text{ Hz}$, 1H), 7.02–7.18 (m, 5H), 7.21–7.38 (m, 6H), 7.48–7.56 (m, 2H), 7.89–7.94 (m, 1H).

^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 14.2 (CH_2), 23.1 (CH_2), 26.2 (CH), 32.7 (CH_3), 32.9 (CH_3), 42.5 (CH), 44.4 (CH), 79.6 (C), 108.7 (CH), 109.3 (CH), 115.2 (C), 115.3 (C), 118.4 (CH), 119.1 (CH), 119.3 (CH), 119.7 (CH), 120.9 (CH), 121.5 (CH), 125.6 (CH), 126.0 ($2 \times \text{CH}$), 127.6 ($2 \times \text{CH}$), 128.3 (C), 128.56 (CH), 128.63 (CH), 128.1 (C), 136.2 (C), 136.8 (C), 145.6 (C), two quaternary carbon peaks were missing probably due to overlapping with CDCl_3 signals.

EI-LRMS m/z 274 (25), 273 (100).

1,1-Bis(1-methyl-1*H*-indol-3-yl)-2,6-diphenylhex-3-yn-2-ol (53c).

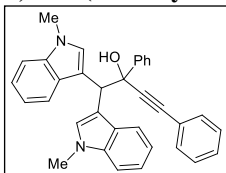
White solid; yield = 70%; m.p. 175–177 °C.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 2.60 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 2.79 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 3.08 (s, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 5.19 (s, 1H), 6.88–7.00 (m, 1H), 7.02–7.08 (m, 1H), 7.09–7.14 (m, 2H), 7.15–7.24 (m, 7H), 7.25–7.30 (m, 6H), 7.54–7.66 (m, 3H).

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 21.1 (CH₂), 32.9 (CH₃), 33.0 (CH₃), 34.7 (CH₂), 46.9 (CH), 76.3 (C), 84.4 (C), 87.0 (C), 108.8 (CH), 109.0 (CH), 113.8 (C), 114.4 (C), 118.5 (CH), 119.0 (CH), 119.5 (CH), 121.1 (CH), 121.5 (CH), 126.4 (CH), 126.5 (2 × CH), 127.3 (CH), 127.6 (2 × CH), 128.4 (CH), 128.5 (2 × CH), 128.6 (2 × CH), 128.7 (C), 136.3 (C), 136.6 (C), 140.7 (C), 143.8 (C), three aromatic carbon peaks were missing due to overlapping.

EI-LRMS m/z 273 (100), 508 (M⁺, 20).

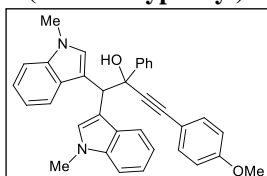
HRMS calcd. for C₃₆H₃₂N₂O, 508.2515; found, 508.2516.

1,1-Bis(1-methyl-1*H*-indol-3-yl)-2,4-diphenylbut-3-yn-2-ol (53d).

White solid; yield = 90% yield; m.p. 199–201 °C.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 3.32 (s, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 5.34 (s, 1H), 6.91–7.00 (m, 1H), 7.07–7.19 (m, 2H), 7.20–7.51 (m, 13H), 7.67–7.73 (m, 1H), 7.75–7.82 (m, 2H).

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 32.8 (CH₃), 32.9 (CH₃), 47.2 (CH), 76.9 (C), 87.1 (C), 92.9 (C), 108.8 (CH), 109.1 (CH), 113.8 (C), 114.3 (C), 118.7 (CH), 119.1 (CH), 119.3 (CH), 119.4 (CH), 121.2 (CH), 121.6 (CH), 123.0 (C), 126.6 (2 × CH), 127.4 (CH), 127.5 (CH), 127.8 (2 × CH), 128.3 (C), 128.39 (2 × CH), 128.46 (CH), 131.7 (2 × CH), 132.2 (CH), 136.3 (C), 136.6 (C), 143.5 (C).

4-(4-Methoxyphenyl)-1,1-bis(1-methyl-1*H*-indol-3-yl)-2-phenylbut-3-yn-2-ol (53e).

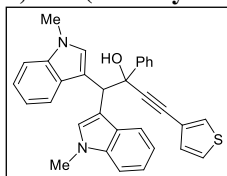
White solid; yield = 60%; m.p. 207–209 °C.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 3.29 (s, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 5.30 (s, 1H), 6.87–6.97 (m, 3H), 6.98–7.03 (m, 1H), 7.04–7.17 (m, 2H), 7.17–7.35 (m, 9H), 7.45 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.63–7.68 (m, 1H), 7.72–7.72 (m, 2H).

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 32.9 (CH₃), 33.0 (CH₃), 47.2 (CH), 55.4 (CH₃), 76.9 (C), 87.0 (C), 92.7 (C), 108.8 (CH), 109.1 (CH), 113.8 (C), 114.3 (C), 115.1 (CH), 116.6 (CH), 118.8 (CH), 119.2 (CH), 119.4 (CH), 119.5 (CH), 121.2 (CH), 121.7 (CH), 124.1 (C), 124.2 (CH), 126.6 (2 × CH), 127.6 (CH), 127.8 (2 × CH), 128.4 (CH), 128.5 (C), 128.6 (CH), 128.8 (C), 129.5 (CH), 136.4 (C), 136.7 (C), 143.4 (C), 159.4 (C).

EI-LRMS m/z 510 (M⁺, 17), 405 (35), 366 (100).

HRMS calcd. for C₃₅H₃₀N₂O₂, 510.2307; found, 510.2307.

1,1-Bis(1-methyl-1*H*-indol-3-yl)-2-phenyl-4-(thiophen-3-yl)but-3-yn-2-ol (53f).


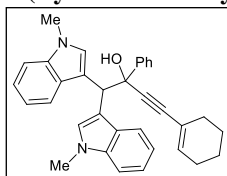
Brown solid; yield = 70%; m.p. 208–210 °C.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 3.23 (s, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 5.27 (s, 1H), 6.92 (ddd, J = 8.1, 6.9, 1.2 Hz, 1H), 6.98–7.08 (m, 2H), 7.08–7.10 (m, 1H), 7.16–7.28 (m, 8H), 7.29–7.37 (m, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.60 (dt, J = 8.0, 1.0 Hz, 1H), 7.67–7.73 (m, 2H).

¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 32.95 (CH₃), 33.01 (CH₃), 47.2 (CH), 76.8 (C), 82.3 (C), 92.5 (C), 108.9 (CH), 109.1 (CH), 113.7 (C), 114.4 (C), 118.8 (CH), 119.1 (CH), 119.5 (2 \times CH), 121.3 (CH), 121.7 (CH), 122.1 (C), 125.4 (CH), 126.6 (2 \times CH), 127.5 (CH), 127.8 (2 \times CH), 128.3 (CH), 128.5 (C), 128.6 (CH), 128.8 (C), 129.0 (CH), 129.9 (CH), 136.4 (C), 136.6 (C), 143.4 (C).

EI-LRMS m/z 486 (M⁺, 1), 274 (20), 273 (100).

HRMS calcd. for C₃₂H₂₆N₂OS, 486.1768; found, 486.1766.

4-(Cyclohex-1-en-1-yl)-1,1-bis(1-methyl-1*H*-indol-3-yl)-2-phenylbut-3-yn-2-ol (53g).


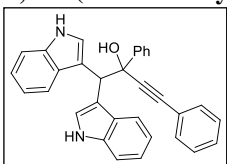
Brown solid; yield = 80%; m.p. 216–218 °C.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 1.70–1.87 (m, 4H), 2.22–2.34 (m, 4H), 3.33 (s, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 5.39 (s, 1H), 6.25–6.29 (m, 1H), 7.05 (ddd, J = 8.0, 6.3, 1.8 Hz, 1H), 7.19–7.27 (m, 3H), 7.28–7.34 (m, 2H), 7.35–7.42 (m, 5H), 7.55 (s, 1H), 7.80–7.89 (m, 3H).

¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 21.5 (CH₂), 22.3 (CH₂), 25.7 (CH₂), 29.0 (CH₂), 32.7 (CH₃), 32.8 (CH₃), 47.0 (CH), 76.8 (C), 89.0 (C), 89.9 (C), 108.6 (CH), 109.0 (CH), 113.8 (C), 114.2 (C), 118.5 (CH), 119.0 (CH), 119.2 (CH), 119.3 (CH), 120.4 (C), 120.9 (CH), 121.5 (CH), 126.5 (2 \times CH), 127.3 (CH), 127.6 (2 \times CH), 128.29 (C), 128.31 (CH), 128.4 (CH), 128.7 (CH), 135.0 (C), 136.1 (C), 136.5 (C), 143.7 (C).

EI-LRMS m/z 273 (100), 484 (M⁺, 15).

HRMS calcd. for C₃₄H₃₂N₂O, 484.2515; found, 484.2503.

1,1-Di(1*H*-indol-3-yl)-2,4-diphenylbut-3-yn-2-ol (53h).


Brown solid; yield = 90%; m.p. 178–180 °C.

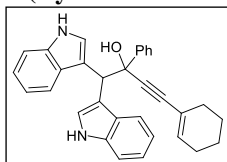
¹H NMR (400 MHz, (CD₃)₂SO) δ (ppm) = 5.09 (s, 1H), 6.15 (s, 1H), 6.77–6.82 (m, 2H), 6.88–6.97 (m, 2H), 7.07 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.15 (at, J = 7.5 Hz, 2H), 7.18–7.25 (m, 4H), 7.29–7.34 (m, 3H), 7.37 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.43–7.52 (m, 3H), 7.63 (d, J = 7.6

Hz, H), 10.64–10.76 (m, 2H).

¹³C NMR (100.6 MHz, (CD₃)₂SO) δ (ppm) = 46.2 (CH), 75.6 (C), 85.0 (C), 94.7 (C), 110.86 (CH), 110.91 (CH), 115.0 (C), 115.4 (C), 117.8 (CH), 117.9 (CH), 118.9 (C), 119.0 (C), 120.2 (CH), 122.7 (CH), 124.1 (CH), 124.3 (CH), 126.3 (2 \times CH), 126.6 (C), 127.1 (2 \times CH), 127.9 (CH), 128.1 (CH), 128.3 (CH), 128.5 (2 \times CH), 131.1 (2 \times CH), 135.2 (C), 135.3 (C), 145.8 (C), one aromatic carbon peak was missing due to overlapping.

EI-LRMS m/z 452 (M⁺, 2), 435 (43), 434 (100).

HRMS calcd. for C₃₂H₂₄N₂O, 452.1883; found, 452.1884.

4-(Cyclohex-1-en-1-yl)-1,1-di(1*H*-indol-3-yl)-2-phenylbut-3-yn-2-ol (53i).

Brown solid; yield = 85%; m.p. = 216–218 °C.

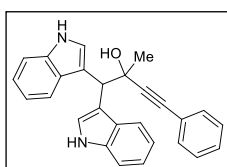
¹H NMR (400 MHz, (CD₃)₂CO) δ (ppm) = 1.46–1.63 (m, 5H), 4.52 (s, 1H), 5.21 (s, 1H), 5.96 (dt, J = 4.0, 2.1 Hz, 1H), 6.81 (ddd, J = 8.1, 7.0, 1.0 Hz, 1H), 6.87 (ddd, J = 8.0, 7.0, 1.0 Hz, 1H), 6.91–7.00 (m, 2H), 7.03–7.08 (m, 1H), 7.09–7.16 (m, 2H), 7.21–

7.26 (m, 1H), 7.26–7.30 (m, 1H), 7.42 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.66–7.71 (m, 2H), 9.90 (s, 1H), 9.97 (s, 1H), three aliphatic signal were missing probably due to overlapping with solvent signals.

¹³C NMR (100.6 MHz, (CD₃)₂CO) δ (ppm) = 21.3 (CH₂), 22.1 (CH₂), 25.2 (CH₂), 47.0 (CH), 76.3 (C), 87.7 (C), 91.1 (C), 110.7 (CH), 110.8 (CH), 115.4 (C), 115.8 (C), 118.1 (CH), 118.2 (CH), 119.0 (CH), 119.1 (CH), 120.6 (CH), 120.7 (CH), 124.2 (CH), 124.3 (CH), 126.5 (2 \times CH), 126.6 (CH), 127.0 (2 \times CH), 128.3 (C), 128.6 (C), 133.9 (C), 135.8 (C), 136.0 (C), 145.5 (C), one aliphatic and two aromatic carbon peaks were missing due to overlapping.

EI-LRMS m/z 456 (M^+ , 20), 246 (17), 245 (100).

HRMS calcd. for C₃₂H₂₈N₂O, 456.2192; found, 456.2202.

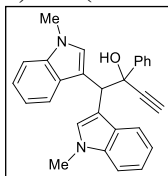
1,1-Di(1*H*-indol-3-yl)-2-methyl-4-phenylbut-3-yn-2-ol (53j).

Yellow foam; yield = 65%; R_f = 0.17 (hex/EtOAc, 3:1).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 1.76 (s, 3H), 4.94 (s, 1H), 7.10–7.04 (m, 1H), 7.14–7.11 (m, 1H), 7.19–7.13 (m, 2H), 7.32–7.28 (m, 5H), 7.36–7.33 (m, 2H), 7.45 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 8.05 (s, 1H).

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 29.0 (CH₃), 45.3 (CH), 72.3 (C), 84.7 (C), 93.9 (C), 111.1 (CH), 111.2 (CH), 115.5 (C), 116.5 (C), 119.3 (CH), 119.4 (CH), 119.5 (CH), 119.7 (CH), 122.0 (CH), 122.2 (CH), 122.96 (C), 123.04 (C), 123.4 (CH), 128.0 (CH), 128.2 (CH), 128.4 (2 \times CH), 131.7 (2 \times CH), 135.7 (C), 135.9 (C).

EI-LRMS m/z 245 (100).

1,1-Bis(1-methyl-1*H*-indol-3-yl)-2-phenylbut-3-yn-2-ol (53k).

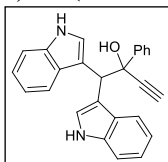
White solid; yield = 60%; m.p. 113–115 °C.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 2.76 (s, 1H), 3.22 (s, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 5.20 (s, 1H), 6.88 (ddd, J = 8.0, 6.9, 1.0 Hz, 1H), 7.01–7.11 (m, 2H), 7.11–7.14 (m, 1H), 7.15–7.24 (m, 5H), 7.25–7.31 (m, 2H), 7.39–7.41 (m, 1H), 7.60 (dt, J = 8.0, 1.0 Hz, 1H), 7.64–7.60 (m, 2H).

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 32.95 (CH₃), 33.03 (CH₃), 75.7 (C), 76.6 (C), 87.1 (C), 108.8 (CH), 109.2 (CH), 113.5 (C), 113.9 (C), 118.6 (CH), 119.18 (CH), 119.20 (CH), 119.3 (CH), 121.2 (CH), 121.7 (CH), 126.5 (2 \times CH), 127.7 (C), 127.8 (2 \times CH), 128.3 (C), 128.4 (CH), 128.8 (CH), 136.3 (C), 136.6 (C), 143.0 (C).

EI-LRMS m/z 404 (M^+ , 1), 297 (100).

HRMS calcd. for C₂₈H₂₄N₂O, 404.1889; found, 404.1890.

1,1-Di(1H-indol-3-yl)-2-phenylbut-3-yn-2-ol (53l).


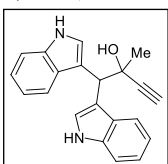
White foam; yield = 80%, R_f = 0.25 (hex/EtOAc, 4:1).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 2.68 (s, 1H), 3.24 (s, 1H), 5.22 (s, 1H), 6.90 (ddd, J = 8.0, 7.0, 1.1 Hz, 1H), 7.01–7.10 (m, 2H), 7.11–7.32 (m, 8H), 7.34 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.63–7.71 (m, 2H), 7.89 (s, 1H), 8.00 (s, 1H).

^{13}C NMR (75.46 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 46.8 (CH), 75.9 (C), 76.5 (C), 86.9 (C), 110.8 (CH), 111.2 (CH), 114.7 (C), 115.2 (C), 119.10 (CH), 119.15 (CH), 119.21 (CH), 119.6 (CH), 121.7 (CH), 122.1 (CH), 123.95 (CH), 124.03 (CH), 126.4 (2 \times CH), 127.75 (CH), 127.78 (CH), 127.9 (2 \times CH), 128.2 (C), 135.4 (C), 135.8 (C), 143.0 (C), one aromatic carbon peak was missing due to overlapping.

EI-LRMS m/z 376 (M^+ , 19), 269 (100).

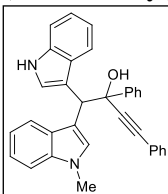
HRMS calcd. for $\text{C}_{26}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}$, 376.1576; found, 376.1575.

1,1-Di(1H-indol-3-yl)-2-methylbut-3-yn-2-ol (53m).


White foam; yield = 60%; R_f = 0.20 (hex/EtOAc, 2:1).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 1.70 (s, 3H), 2.51 (s, 1H), 2.80 (s, 1H), 4.89 (s, 1H), 7.16–7.04 (m, 2H), 7.23–7.14 (m, 2H), 7.38–7.25 (m, 3H), 7.43 (s, 1H), 7.67 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H).

^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 29.2 (CH_3), 44.7 (CH), 71.9 (C), 73.3 (CH), 88.3 (C), 111.2 (CH), 111.3 (CH), 115.1 (C), 116.1 (C), 119.2 (CH), 119.3 (CH), 119.5 (CH), 119.8 (CH), 122.0 (CH), 122.2 (CH), 123.1 (CH), 123.4 (CH), 127.9 (C), 128.1 (C), 135.7 (C), 135.9 (C).

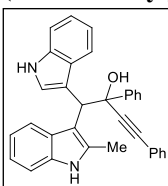
(1H-Indol-3-yl)-1-(1-methyl-1H-indol-3-yl)-2,4-diphenylbut-3-yn-2-ol (54a).


Isolated as a single diastereoisomer. White foam; yield = 65%; R_f = 0.25 (hex/EtOAc, 3:1).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 3.32 (bs, 1H), 3.66 (s, 3H), 5.29–5.37 (m, 1H), 6.87–6.99 (m, 1H), 7.03–7.48 (m, 17H), 7.55 (s, 1H), 7.71–7.78 (m, 1H), 8.14 (s, 1H).

^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 32.9 (CH_3), 47.2 (CH_3), 87.1 (C), 92.8 (C), 108.9 (CH), 111.1 (CH), 114.1 (CH), 115.3 (CH), 118.8 (CH), 119.3 (CH), 119.4 (CH), 119.6 (CH), 121.2 (CH), 122.1 (CH), 122.9 (C), 123.6 (C), 126.4 (C), 126.56 (2 \times CH), 126.63 (C), 127.6 (CH), 127.8 (2 \times CH), 128.4 (2 \times CH), 128.8 (2 \times CH), 129.7 (CH), 131.7 (2 \times CH), 133.2 (C), 135.8 (C), 136.4 (C), 143.4 (C).

EI-LRMS m/z 259 (100).

(1H-Indol-3-yl)-1-(2-methyl-1H-indol-3-yl)-2,4-diphenylbut-3-yn-2-ol (54b).


Isolated as a ca. 1.26:1 mixture of diastereoisomers. White foam; yield = 54%; R_f = 0.30 (hex/EtOAc, 5:1).

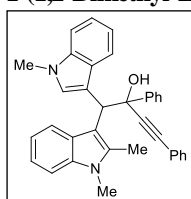
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 1.92 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 3.23–3.35 (m, 1H), 3.55–3.61 (m, 1H), 5.07 (s, 1H), 5.23 (s, 1H),

6.81–7.46 (m, 28H), 7.51–7.71 (m, 3H), 7.73–7.89 (m, 5H), 7.92 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.99 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 8.07 (s, 1H).

^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 11.8 (CH_3), 12.5 (CH_3), 47.6 (CH), 48.3 (CH), 76.6 (C), 76.8 (C), 86.4 (C), 87.5 (C), 92.9 (C), 93.8 (C), 108.9 (CH), 109.5 (CH), 110.0 (CH), 110.2 (CH), 110.8 (CH), 111.0 (CH), 113.8 (CH), 114.3 (CH), 118.8 (C), 118.9 (C), 119.0 (CH), 119.1 (CH), 120.3 (CH), 128.8 (CH), 121.6 (CH), 122.0 (CH), 122.9 (CH), 123.0 (CH), 123.1 (CH), 123.8 (CH), 126.5 ($2 \times \text{CH}$), 126.7 ($2 \times \text{CH}$), 127.4 (C), 127.65 ($2 \times \text{CH}$), 127.74 (CH), 127.9 ($2 \times \text{CH}$), 128.2 (CH), 128.3 ($2 \times \text{CH}$), 128.4 ($2 \times \text{CH}$), 128.46 (C), 148.49 (C), 133.7 (C), 134.5 (C), 135.3 (C), 135.5 (C), 135.9 (C), 143.7 (C), 144.0 (C), some carbon peaks were missing due to overlapping.

EI-LRMS m/z 335 (5), 307 (100).

1-(1,2-Dimethyl-1*H*-indol-3-yl)-1-(1-methyl-1*H*-indol-3-yl)-2,4-diphenylbut-3-yn-2-ol (54c).



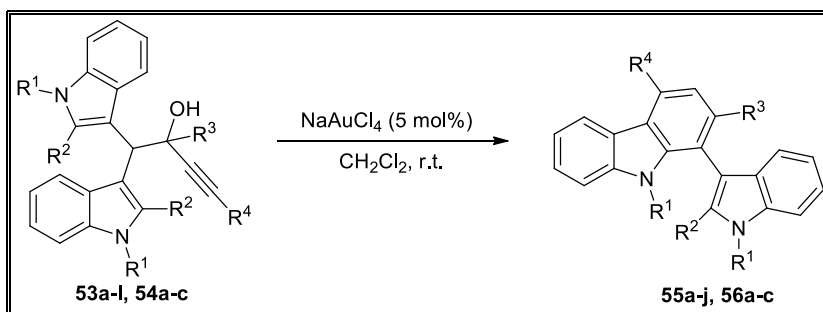
Isolated as a single diastereoisomer. White foam; yield = 65%; R_f = 0.35 (hex/EtOAc, 3:1).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 1.97 (bs, 1H), 3.54 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 5.07 (bs, 1H), 6.83–6.96 (m, 2H), 7.01–7.38 (14H), 7.53–7.62 (2H), 7.89 (s, 1H).

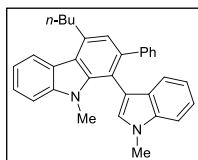
^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 29.5 (CH_3), 33.5 (CH_3), 76.7 (C), 93.9 (C), 108.2 (CH), 109.0 (CH), 118.4 (CH), 118.6 (CH), 119.0 (C), 119.8 (CH), 121.5 (CH), 123.1 (C), 126.4 (CH), 127.2 (C), 127.5 (CH), 127.6 (C), 128.2 (CH), 131.6 (CH), 135.3 (C), 136.7 (C), some carbon peaks were missing due to overlapping.

EI-LRMS m/z 277 (80), 288 (100).

4.1.3 Synthesis of 1-Indol-3-ylCarbazoles 55 and 56



General Procedure: NaAuCl_4 (10 mg, 5 mol%) was added to a solution of **53** (0.5 mmol) in CH_2Cl_2 (1 ml) at r.t. The resulting reaction mixture was stirred at r.t. until **53** was consumed as determined by TLC. The reaction was quenched with a saturated NH_4Cl aqueous solution and extracted with CH_2Cl_2 (3×10 ml). The combined organic layers were dried over anhydrous Na_2SO_4 and concentrated at reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography using mixtures of hexane and EtOAc as eluents to obtain the corresponding products **55** and **56**.

4-Butyl-9-methyl-1-(1-methyl-1H-indol-3-yl)-2-phenyl-9H-carbazole (55a).


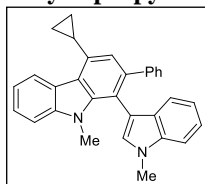
White solid; yield = 83%; m.p. 109–111 °C.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 1.07 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.57–1.71 (m, 2H), 1.93–2.03 (m, 2H), 3.25 (s, 3H), 3.35 (qd, J = 7.3, 6.7, 3.2 Hz, 2H), 3.73 (s, 3H), 6.68 (s, 1H), 7.03–7.08 (m, 1H), 7.08–7.12 (m, 3H), 7.13–7.18 (m, 3H), 7.22–7.29 (m, 1H), 7.29–7.36 (m, 4H), 7.48 (ddt, J = 8.2, 7.1, 1.2 Hz, 1H) 8.23 (d, J = 8.3 Hz, 1H).

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 14.3 (CH₃), 23.2 (CH₂), 31.4 (CH₃), 32.0 (CH₂), 32.9 (CH₃), 34.3 (CH₂), 108.8 (CH), 109.2 (CH), 112.2 (C), 113.7 (C), 119.1 (CH), 119.7 (CH), 120.5 (CH), 120.8 (C), 121.7 (CH), 122.55 (CH), 122.64 (CH), 125.0 (CH), 125.8 (CH), 127.2 (2 \times CH), 129.4 (CH), 129.7 (2 \times CH), 131.2 (C), 136.3 (C), 137.1 (C), 140.9 (C), 141.9 (C), 142.7 (C), 143.3 (C).

EI-LRMS m/z 442 (M^+ , 100).

HRMS calcd. for C₃₂H₃₀N₂, 442.2409; found, 442.2409.

4-Cyclopropyl-9-methyl-1-(1-methyl-1H-indol-3-yl)-2-phenyl-9H-carbazole (55b).


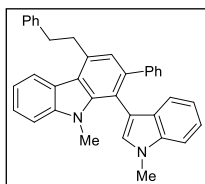
White solid; yield = 83%; m.p. 103–105 °C.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 0.95–1.8 (m, 2H), 1.22 (dt, J = 7.1, 1.3 Hz, 2H), 2.60–2.76 (m, 1H), 3.26 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 6.67 (s, 1H), 7.03–7.18 (m, 7H), 7.21–7.26 (m, 1H), 7.27–7.38 (m, 4H), 7.50 (ddt, J = 8.3, 7.1, 1.2 Hz, 1H), 8.60 (d, J = 7.4 Hz, 1H).

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 108.7 (CH), 109.2 (CH), 112.1 (C), 114.1 (C), 119.0 (CH), 119.7 (CH), 120.3 (CH), 120.5 (CH), 121.7 (CH), 122.5 (C), 123.0 (C), 123.1 (CH), 125.1 (CH), 125.9 (CH), 127.3 (2 \times CH), 129.4 (CH), 129.7 (2 \times CH), 131.2 (C), 136.3 (C), 136.6 (C), 140.6 (C), 141.8 (C), 142.7 (C), 143.4 (C).

EI-LRMS m/z 426 (M^+ , 100).

HRMS calcd. for C₃₁H₂₆N₂, 426.2096; found, 426.2096.

9-Methyl-1-(1-methyl-1H-indol-3-yl)-4-phenethyl-2-phenyl-9H-carbazole (55c).


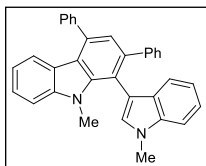
White solid; yield = 92%; m.p. 84–86 °C.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 3.25–3.33 (m, 5H), 3.62–3.71 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 6.70 (s, 1H), 7.04–7.18 (m, 8H), 7.22–7.38 (m, 8H), 7.40–7.45 (m, 4H), 7.46–7.54 (m, 1H), 8.33 (d, J = 7.8 Hz, 1H).

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 31.4 (CH₃), 32.8 (CH₃), 36.1 (CH₂), 36.4 (CH₂), 108.9 (CH), 109.2 (CH), 112.0 (C), 114.1 (C), 119.3 (CH), 119.7 (CH), 120.4 (CH), 120.7 (C), 121.7 (CH), 122.4 (CH), 122.5 (C), 122.6 (CH), 125.1 (CH), 125.9 (CH), 126.1 (CH), 127.3 (2 \times CH), 128.6 (2 \times CH), 129.4 (CH), 129.6 (2 \times CH), 131.2 (C), 135.9 (C), 136.2 (C), 140.9 (C), 142.0 (C), 142.2 (C), 142.7 (C), 143.0 (C), two carbon peaks were missing due to overlapping.

EI-LRMS m/z 490 (M^+ , 5), 149 (100).

HRMS calcd. for C₃₆H₃₀N₂, 490.2409; found, 490.2415.

9-Methyl-1-(1-methyl-1*H*-indol-3-yl)-2,4-diphenyl-9*H*-carbazole (55d).

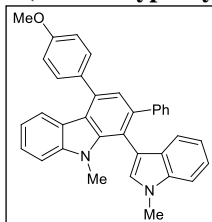
White solid; 73%; m.p. 120–122 °C.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 3.28 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 6.72 (s, 1H), 7.00 (ddd, J = 8.1, 7.1, 1.1 Hz, 1H), 7.04–7.12 (m, 4H), 7.13–7.20 (m, 2H), 7.21 (s, 1H), 7.23–7.30 (m, 2H), 7.31–7.44 (m, 3H), 7.46–7.60 (m, 4H), 7.69–7.78 (m, 2H).

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 31.5 (CH₃), 32.9 (CH₃), 108.8 (CH), 109.3 (CH), 112.0 (C), 115.2 (C), 118.7 (CH), 118.8 (CH), 120.4 (C), 120.5 (CH), 121.8 (CH), 122.29 (C), 122.32 (CH), 123.6 (CH), 125.5 (CH), 126.0 (CH), 127.3 (2 \times CH), 127.6 (CH), 128.5 (2 \times CH), 129.4 (CH), 129.5 (2 \times CH), 129.7 (2 \times CH), 131.2 (C), 136.3 (C), 136.5 (C), 140.9 (C), 141.4 (C), 141.8 (C), 142.9 (2 \times C).

EI-LRMS m/z 462 (M⁺, 100).

HRMS calcd. for C₃₄H₂₆N₂, 462.2098; found, 462.2096.

4-(4-Methoxyphenyl)-9-methyl-1-(1-methyl-1*H*-indol-3-yl)-2-phenyl-9*H*-carbazole (55e).

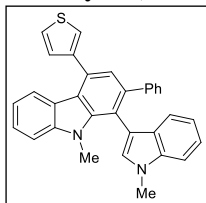
White solid; yield = 66%; m.p. 170–172 °C.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 3.28 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 6.73 (s, 1H), 6.98–7.14 (s, 6H), 7.15–7.21 (m, 2H), 7.22–7.32 (m, 4H), 7.33–7.44 (m, 4H), 7.48 (at, J = 7.8 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 7.8 Hz, 1H).

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 31.5 (CH₃), 33.0 (CH₃), 55.5 (CH₃), 108.8 (CH), 109.3 (CH), 112.0 (C), 113.7 (CH), 114.5 (CH), 115.3 (C), 118.8 (CH), 119.8 (CH), 120.3 (C), 120.5 (CH), 121.8 (CH), 122.0 (CH), 122.2 (C), 122.5 (CH), 123.4 (CH), 125.5 (CH), 126.0 (CH), 127.3 (2 \times CH), 129.4 (CH), 129.5 (CH), 129.7 (2 \times CH), 131.2 (C), 136.30 (C), 136.31 (C), 140.9 (C), 141.8 (C), 142.8 (C), 142.89 (C), 142.92 (C), 159.7 (C).

EI-LRMS m/z 492 (M⁺, 100).

HRMS calcd. for C₃₅H₂₈N₂O, 492.2201; found, 492.2202.

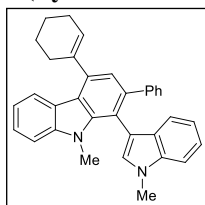
9-Methyl-1-(1-methyl-1*H*-indol-3-yl)-2-phenyl-4-(thiophen-3-yl)-9*H*-carbazole (55f).

White solid; yield = 90%; m.p. 155–157 °C.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 3.28 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 6.72 (s, 1H), 7.00–7.20 (m, 7H), 7.22–7.32 (m, 3H), 7.33–7.60 (m, 5H), 7.62–7.73 (m, 1H).

EI-LRMS m/z 468 (M⁺, 100).

HRMS calcd. for C₃₂H₂₄N₂S, 468.1660; found, 468.1660.

4-(Cyclohex-1-en-1-yl)-9-methyl-1-(1-methyl-1H-indol-3-yl)-2-phenyl-9H-carbazole (55g).


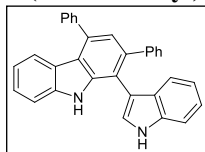
White solid; yield = 85%; m.p. 91–93 °C.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 1.92–2.05 (m, 2H), 2.06–2.17 (m, 2H), 2.41–2.51 (m, 2H), 2.69 (bs, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 6.11–6.18 (m, 1H), 6.75 (s, 1H), 7.11–7.19 (m, 4H), 7.20 (bs, 1H), 7.24–7.28 (m, 2H), 7.30–7.36 (m, 3H), 7.37–7.42 (m, 1H), 7.43–7.48 (m, 1H), 7.52 (ddd, J = 8.2, 7.0, 1.2 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 8.3 Hz, 1H).

^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 22.5 (CH_2), 23.5 (CH_2), 25.7 (CH_2), 29.8 (CH_2), 31.4 (CH_3), 32.8 (CH_3), 108.7 (CH), 109.2 (CH), 112.1 (C), 114.3 (C), 118.9 (CH), 119.7 (CH), 120.0 (C), 120.5 (CH), 121.7 (CH), 122.0 (CH), 122.4 (CH), 122.5 (C), 125.2 (CH), 125.8 (CH), 126.0 (CH), 127.2 (2 \times CH), 129.4 (CH), 129.7 (CH), 131.2 (C), 136.2 (C), 138.4 (C), 139.1 (C), 140.8 (C), 141.8 (C), 142.8 (C), 143.2 (C).

EI-LRMS m/z 466 (M^+ , 100).

HRMS calcd. for $\text{C}_{34}\text{H}_{30}\text{N}_2$, 466.2409; found, 466.2415.

1-(1H-Indol-3-yl)-2,4-diphenyl-9H-carbazole (55h).


White solid; yield = 96%; m.p. 145–147 °C.

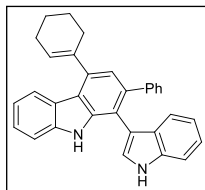
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 6.84 (s, 1H), 7.02 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.11–7.39 (m, 10H), 7.42–7.70 (m, 6H), 7.80 (ad, J = 7.3 Hz, 2H), 8.14 (s, 2H).

^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 110.6 (CH), 111.7 (CH), 112.2 (C), 114.9 (C), 119.1 (CH), 119.6 (C), 120.2 (CH), 120.4 (CH), 122.5 (2 \times CH), 123.2 (C), 123.8 (CH), 124.8 (CH), 125.6 (CH), 126.3 (CH), 127.1 (C), 127.7 (C), 127.8 (2 \times CH), 128.6 (2 \times CH), 129.5 (2 \times CH), 130.0 (2 \times CH), 136.1 (C), 136.5 (C), 139.4 (C), 140.0 (C), 140.2 (C), 141.2 (C), 142.2 (C).

EI-LRMS m/z 434 (M^+ , 100).

HRMS calcd. for $\text{C}_{32}\text{H}_{22}\text{N}_2$, 434.1783; found, 434.1785.

4-(Cyclohex-1-en-1-yl)-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyl-9H-carbazole (55i): White solid; yield = 75%; m.p. 127–129 °C.



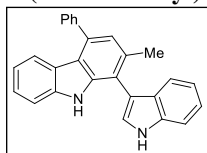
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 182–191 (m, 2H), 1.97 (td, J = 6.0, 3.8 Hz, 2H), 2.35 (dd, J = 6.2, 3.0 Hz, 2H), 2.58 (dq, J = 6.1, 3.1 Hz, 2H), 6.06 (at, J = 1.9 Hz, 1H), 6.83 (dd, J = 2.5, 1.1 Hz, 1H), 7.09–7.19 (m, 5H), 7.19–7.24 (m, 1H), 7.25–7.32 (m, 5H), 7.32–7.39 (m, 1H), 7.46 (dd, J = 8.1, 3.9 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.16 (d, J = 7.8 Hz, 2H).

^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 22.5 (CH_2), 23.5 (CH_2), 25.7 (CH_2), 29.8 (CH_2), 110.6 (CH), 111.6 (CH), 112.4 (C), 114.1 (C), 119.3 (CH), 119.4 (C), 120.31 (CH), 120.33 (CH), 122.0 (CH), 122.5 (CH), 122.6 (CH), 123.5 (C), 124.7 (CH), 125.3 (CH), 126.2 (CH), 126.3 (CH), 127.2 (C), 127.7 (2 \times CH), 130.0 (2 \times CH), 136.2 (C), 138.1 (C), 139.2 (C), 139.3 (C), 139.9 (C), 140.1 (C), 142.5 (C).

EI-LRMS m/z 438 (M^+ , 100).

HRMS calcd. for $\text{C}_{32}\text{H}_{26}\text{N}_2$, 438.2096; found, 438.2097.

1-(1*H*-Indol-3-yl)-2-methyl-4-phenyl-9*H*-carbazole (55j).



White solid; 70%; m.p. 150–152 °C.

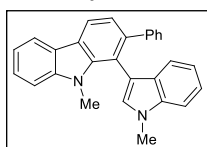
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 2.35 (s, 3H), 6.75–6.85 (m, 1H), 6.90–6.99 (m, 1H), 7.04–7.12 (m, 1H), 7.20–7.38 (m, 5H), 7.42–7.50 (m, 2H), 7.53–7.64 (m, 3H), 7.74–7.83 (m, 2H), 8.30 (s, 1H), 8.41 (s, 1H).

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 20.4 (CH₃), 110.5 (CH), 111.6 (CH), 112.0 (C), 115.9 (C), 118.3 (C), 118.9 (CH), 120.3 (CH), 122.2 (CH), 122.6 (CH), 123.4 (CH), 123.7 (CH), 123.9 (C), 125.1 (CH), 127.0 (CH), 127.5 (CH), 128.5 (2 \times CH), 129.4 (2 \times CH), 134.9 (C), 136.2 (C), 136.3 (C), 139.6 (C), 140.5 (C), 141.4 (C).

EI-LRMS m/z 372 (M⁺, 100).

HRMS calcd. for C₂₇H₂₀N₂, 372.1626; found, 372.1623.

9-Methyl-1-(1-methyl-1*H*-indol-3-yl)-2-phenyl-9*H*-carbazole (55k).



White solid; yield = 60%; m.p. 132–134 °C.

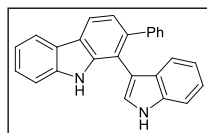
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 3.24 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 6.68 (s, 1H), 7.03–7.17 (m, 6H), 7.20–7.28 (m, 2H), 7.29–7.37 (m, 4H), 7.46 (ddd, J = 8.2, 7.1, 1.2 Hz, 1H), 8.14–8.20 (m, 2H).

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 31.3 (CH₃), 32.9 (CH₃), 108.9 (CH), 109.2 (CH), 112.0 (C), 116.3 (C), 119.1 (CH), 119.8 (CH), 120.0 (CH), 120.5 (CH), 121.7 (2 \times CH), 122.7 (C), 123.0 (C), 125.7 (CH), 125.9 (CH), 127.3 (2 \times CH), 129.3 (CH), 129.7 (CH), 131.1 (C), 136.2 (C), 140.6 (C), 142.2 (C), 142.6 (C), 143.2 (C), two aromatic carbon peaks were missing due to overlapping.

EI-LRMS m/z 386 (M⁺, 100).

HRMS calcd. for C₂₈H₂₂N₂, 386.1783; found, 386.1785.

1-(1*H*-Indol-3-yl)-2-phenyl-9*H*-carbazole (55l).



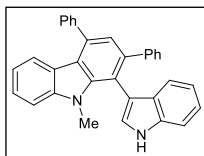
White solid; yield = 83%; m.p. 148–150 °C.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 6.80–6.83 (m, 1H), 7.13–7.20 (m, 4H), 7.23–7.34 (m, 5H), 7.36–7.50 (m, 4H), 8.01 (s, 1H), 8.12–8.19 (m, 3H).

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 110.8 (CH), 111.6 (CH), 112.3 (C), 116.0 (C), 119.2 (CH), 119.5 (CH), 120.1 (CH), 120.4 (CH), 120.5 (CH), 122.2 (CH), 122.3 (C), 122.5 (CH), 123.6 (C), 124.7 (CH), 125.8 (CH), 126.2 (CH), 127.0 (C), 127.8 (2 \times CH), 130.0 (2 \times CH), 136.1 (C), 139.6 (C), 139.7 (C), 139.8 (C), 142.5 (C).

EI-LRMS m/z 358 (M⁺, 100).

HRMS calcd. for C₂₆H₁₈N₂, 358.1470; found, 358.1472.

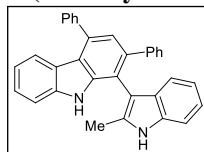
(1H-Indol-3-yl)-9-methyl-2,4-diphenyl-9H-carbazole (56a).


White solid; yield = 10%

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 3.27 (s, 3H), 6.85 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.97–7.03 (m, 1H), 7.05–7.13 (m, 4H), 7.15–7.20 (m, 2H), 7.20–7.24 (m, 2H), 7.27 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.35–7.43 (m, 3H), 7.48–7.61 (m, 4H), 7.72–7.77 (m, 2H), 8.06 (s, 1H).

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 31.3 (CH₃), 108.8 (CH), 111.2 (CH), 113.7 (C), 115.0 (C), 118.8 (CH), 120.37 (CH), 120.39 (CH), 120.41 (C), 122.31 (C), 122.34 (CH), 122.36 (CH), 123.5 (CH), 124.8 (CH), 125.5 (CH), 126.0 (CH), 127.3 (2 \times CH), 127.6 (CH), 128.5 (2 \times CH), 129.5 (2 \times CH), 129.7 (2 \times CH), 130.7 (C), 135.3 (C), 136.6 (C), 140.9 (C), 141.4 (C), 141.9 (C), 142.90, (C), 142.92 (C).

EI-LRMS m/z 448 (M⁺, 100).

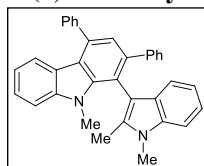
1-(2-Methyl-1H-indol-3-yl)-2,4-diphenyl-9H-carbazole (56b).


Yellow foam; yield = 14%.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 1.80 (s, 3H), 6.97–7.07 (m, 1H), 7.11–7.20 (m, 4H), 7.22–7.36 (m, 4H), 7.38–7.47 (m, 2H), 7.48–7.70 (m, 4H), 7.77–7.85 (2H), 7.92 (s, 1H), 8.06 (s, 1H).

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 12.4 (CH₃), 108.6 (C), 110.6 (CH), 110.7 (CH), 114.6 (C), 119.0 (CH), 119.37 (CH), 119.44 (C), 120.2 (CH), 121.6 (CH), 122.5 (CH), 123.2 (C), 123.7 (CH), 125.6 (CH), 126.2 (CH), 127.6 (CH), 127.9 (2 \times CH), 128.6 (2 \times CH), 129.5 (2 \times CH), 129.6 (2 \times CH), 133.6 (C), 135.7 (C), 136.6 (C), 139.8 (C), 140.0 (C), 140.6 (C), 141.4 (C), 142.3 (C), one aromatic carbon peaks was missing due to overlapping.

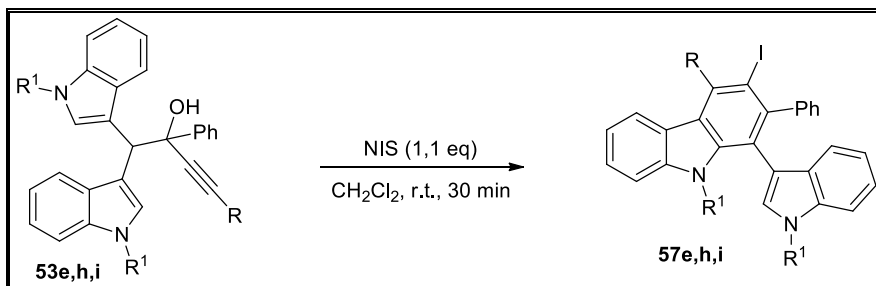
EI-LRMS m/z 448 (M⁺, 3), 346 (100).

1-(1,2-Dimethyl-1H-indol-3-yl)-9-methyl-2,4-diphenyl-9H-carbazole (56c).

 White foam; yield = 12%. ¹H NMR was consistent with the formation of rotamers.

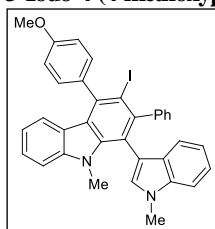
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 1.88 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 3.58 (s, 3H), 6.57 (s, 1H), 6.87–7.00 (m, 2H), 7.10–7.30 (m, 14H), 7.55–7.70 (m, 4H).

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 11.1 (CH₃), 14.3 (CH₃), 22.8 (CH₃), 29.8 (CH₃), 31.7 (CH₃), 32.8 (CH₃), 104.7 (C), 107.0 (C), 108.5 (CH), 109.0 (CH), 118.9 (C), 119.1 (CH), 119.3 (CH), 119.58 (C), 119.62 (CH), 120.5 (CH), 120.8 (CH), 121.3 (CH), 124.9 (2 \times CH), 125.5 (2 \times CH), 126.7 (CH), 126.8 (CH), 127.2 (C), 128.27 (C), 128.31 (2 \times CH), 128.33 (C), 128.4 (2 \times CH), 131.7 (CH), 135.3 (C), 136.9 (C), 137.1 (C), 140.0 (C), 148.8 (C), one aromatic carbon peaks was missing due to overlapping.

EI-LRMS m/z 476 (M⁺, 100)

4.2 Synthesis of 3-Iodocarbazoles **57**

General Procedure: NIS (123.7 mg, 0.55 mmol) was added to a solution of **53** (0.5 mmol) in CH_2Cl_2 (1 ml) at r.t. The resulting reaction mixture was stirred at r.t. until **53** was consumed as determined by TLC. The reaction was quenched with a saturated Na_2SO_3 aqueous solution and extracted with CH_2Cl_2 (3×10 ml). The combined organic layers were dried over anhydrous Na_2SO_4 and concentrated at reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography using mixtures of hexane and EtOAc as eluents to obtain the corresponding product **57**.

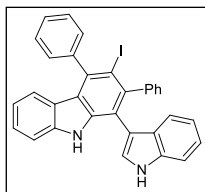
3-Iodo-4-(4-methoxyphenyl)-9-methyl-1-(1-methyl-1H-indol-3-yl)-2-phenyl-9H-carbazole (57e).

White solid; yield = 35%; R_f = 0.40 (hex/EtOAc, 4:1).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 3.18 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 6.62 (s, 1H), 6.66 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.93 (at, J = 7.5 Hz, 2H), 6.96–7.14 (m, 8H), 7.15–7.30 (m, 13H), 7.32–7.40 (m, 1H), 7.47–7.56 (m, 1H).

^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 31.1 (CH_3), 32.9 (CH_3), 55.5 (CH_3), 95.7 (C), 108.7 (CH), 109.12 (CH), 109.14 (CH), 112.6 (C), 114.1 (C), 114.4 (CH), 114.6 (CH), 114.7 (CH), 117.1 (C), 119.3 (CH), 119.73 (CH), 119.75 (CH), 120.29 (CH), 120.31 (CH), 121.77 (CH), 121.83 (CH), 122.0 (CH), 122.1 (CH), 122.4 (C), 122.7 (CH), 126.0 (CH), 126.5 (CH), 126.81 (CH), 126.83 (CH), 127.4 (CH), 129.15 (CH), 129.22 (CH), 129.42 (CH), 129.45 (CH), 130.1 (CH), 130.4 (C), 130.95 (CH), 131.01 (CH), 136.0 (C), 140.3 (C), 140.7 (C), 142.6 (C), 145.8 (C), 145.9 (C), 146.41 (C), 146.44 (C).

EI-LRMS m/z 399 (30), 568 (M^+ , 100).

1-(1*H*-indol-3-yl)-3-iodo-2,4-diphenyl-9*H*-carbazole (57h).


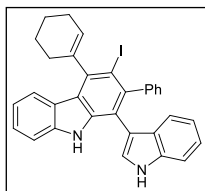
White solid; yield = 60%; R_f = 0.20 (hex/EtOAc, 5:1).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 6.55–6.64 (m, 1H), 6.64–6.68 (m, 1H), 6.75–6.80 (m, 1H), 6.83–7.05 (m, 3H), 7.04–7.66 (m, 18H), 7.68–7.88 (m, 1H), 7.90–8.00 (m, 1H), 8.06 (s, 1H).

^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 96.3 (C), 110.6 (CH), 111.60 (CH), 111.65 (CH), 112.2 (C), 112.3 (C), 114.9 (CH), 117.0 (C), 119.1 (CH), 119.5 (CH), 119.6 (CH), 120.0 (CH), 120.2 (CH), 120.36 (CH), 120.41 (CH), 121.8 (CH), 122.47 (CH), 122.51 (CH), 123.0 (C), 123.2 (C), 123.8 (CH), 124.8 (CH), 125.1 (CH), 125.6 (CH), 126.1 (CH), 126.7 (CH), 126.9 (CH), 127.1 (CH), 127.7 (C), 127.8 (CH), 127.9 (CH), 128.1 (CH), 128.6 (CH), 129.0 (CH), 129.5 (CH), 129.6 (CH), 129.8 (CH), 130.0 (C), 131.6 (CH), 135.6 (C), 136.1 (C), 136.5 (C), 139.1 (C), 139.4 (C), 139.7 (C), 140.0 (C), 140.2 (C), 140.7 (C), 141.2 (C), 142.2 (C), 143.4 (C), 145.0 (C), 145.9 (C),

EI-LRMS m/z 560 (M^+ , 62), 434 (100).

HRMS calcd. for $\text{C}_{32}\text{H}_{21}\text{IN}_2$, 560.0749; found, 560.0750.

1-(1*H*-indol-3-yl)-3-iodo-2,4-diphenyl-9*H*-carbazole (57i).


White solid; 71%; R_f = 0.25 (hex/EtOAc, 4:1).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 1.85–2.17 (m, 5H), 2.32–2.69 (m, 4H), 5.83–5.97 (m, 1H), 6.66 (dd, J = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 6.85–6.91 (m, 1H), 7.00–7.06 (m, 1H), 7.07–7.12 (m, 1H), 7.15–7.26 (m, 3H), 7.30–7.42 (m, 5H), 7.90 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 8.16–8.22 (m, 1H).

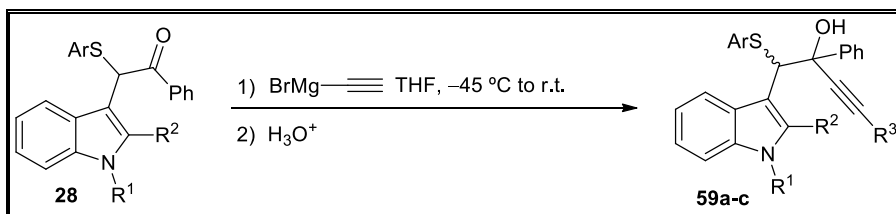
^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 110.8 (CH), 111.6 (CH), 112.3 (C), 116.0 (C), 119.2 (CH), 119.5 (CH), 120.1 (CH), 120.4 (CH), 120.5 (CH), 122.2 (CH), 122.3 (C), 122.5 (CH), 123.6 (C), 124.7 (CH), 125.8 (CH), 126.2 (CH), 127.0 (C), 127.8 (2 \times CH), 130.0 (2 \times CH), 136.1 (C), 139.6 (C), 139.7 (C), 139.8 (C), 142.5 (C).

EI-LRMS m/z 564 (M^+ , 30), 438 (100).

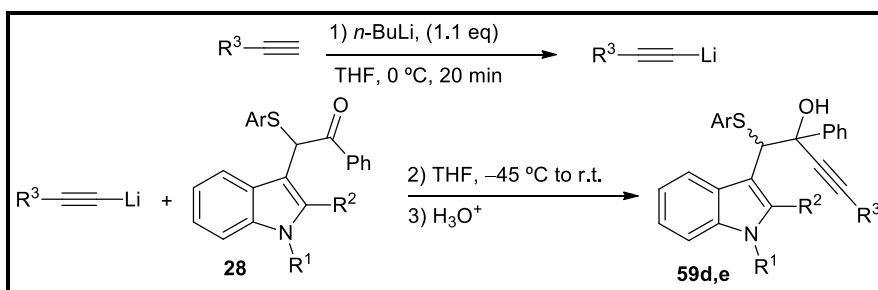
HRMS calcd. for $\text{C}_{32}\text{H}_{25}\text{IN}_2$, 564.1062; found, 564.1063.

4.3 Synthesis of α -Indolil- α -alkenylacetophenones

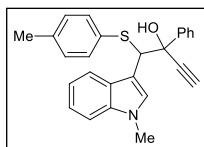
4.3.1 Synthesis of Starting Alcohol 59a-d



General procedure: To a solution of the corresponding ketone **28** (3 mmol, 1 eq), in THF (10 ml), at $-45\text{ }^{\circ}\text{C}$, was added ethynylmagnesium bromide (6.6 ml, 3.3 mmol, 0.5 M in THF). The resulting mixture was stirred at r.t. until ketone **28** was consumed as determined by TLC. Then, the reaction was quenched with a saturated NH_4Cl aqueous solution and extracted with Et_2O ($3 \times 15\text{ ml}$). The combined organic layers were dried over anhydrous Na_2SO_4 and concentrated at reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography using mixtures of hexane and EtOAc as eluents to obtain the alkynols **59a-c**.



General procedure: To a solution of the corresponding alkyne (3.3 mmol, 1eq), in THF (10 ml) at $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ was added $n\text{-BuLi}$ (3.3 mmol, 1.1 eq, 2 ml, 1.6 M in hexanes). The solution was stirred at $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 20 min, then the appropriate ketone **28** was added (3 mmol, 1 eq) at $-45\text{ }^{\circ}\text{C}$. The resulting mixture was stirred at r.t. until ketone **28** was consumed as determined by TLC. The reaction was quenched with a saturated NH_4Cl aqueous solution and extracted with Et_2O ($3 \times 20\text{ ml}$). The combined organic layers were dried over anhydrous Na_2SO_4 and concentrated at reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography using mixtures of hexane and EtOAc as eluents to obtain the alkynols **59d,e**.

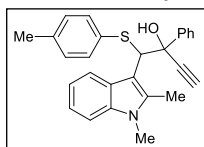
1-(1-Methyl-1H-indol-3-yl)-2-phenyl-1-(p-tolylthio)but-3-yn-2-ol (59a).


Isolated as a single diastereoisomer. White foam; yield = 50%; R_f = 0.25 (hex/EtOAc, 6:1).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 1.59 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 2.30 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 6.17 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 6.97–7.06 (m, 3H), 7.14–7.23 (m, 3H), 7.25–7.33 (m, 2H), 7.34–7.42 (m, 2H), 7.47–7.56 (m, 1H), 7.75 (dt, J = 7.8, 1.1 Hz, 1H), 7.93–8.00 (m, 2H).

^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 21.1 (CH_3), 33.0 (CH_3), 58.9 (CH), 76.4 (C), 76.6 (CH), 85.0 (C), 109.4 (CH), 111.2 (C), 119.5 (CH), 119.6 (CH), 121.9 (CH), 126.8 ($2 \times \text{CH}$), 127.8 ($2 \times \text{CH}$), 128.1 (CH), 128.2 (C), 129.4 ($2 \times \text{CH}$), 129.5 (CH), 131.7 ($2 \times \text{CH}$), 132.5 (C), 136.6 (C), 136.8 (C), 141.7 (C).

EI-LRMS m/z 266 (100), 371 (15).

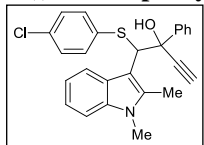
1-(1,2-Dimethyl-1H-indol-3-yl)-2-phenyl-1-(p-tolylthio)but-3-yn-2-ol (59b).


Isolated as a single diastereoisomer along with traces of the another one. White solid; yield = 55%; R_f = 0.25 (hex/EtOAc, 5:1). ^1H NMR was consistent with the formation of rotamers.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 2.06 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.80 (s, 1H), 3.06–3.34 (m, 1H), 3.54 (s, 3H), 4.57–4.73 (m, 1H), 6.85–7.43 (m, 10 H), 7.55–7.88 (m, 2H), 8.08–8.22 (m, 1H).

^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 10.4 (CH_3), 21.1 (CH_3), 29.7 (CH_3), 62.3 (CH), 76.1 (C), 76.4 (CH), 77.0 (C), 86.0 (C), 107.1 (C), 108.5 (CH), 118.9 (CH), 120.9 (CH), 122.9 (CH), 126.7 ($2 \times \text{CH}$), 127.6 ($2 \times \text{CH}$), 127.9 (CH), 129.3 ($2 \times \text{CH}$), 130.7 (C), 132.1 ($2 \times \text{C}$), 133.2 (C), 136.2 (C), 136.8 (C), 137.1 (C), 142.1 (C).

EI-LRMS m/z 258 (10), 287 (100).

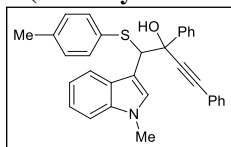
1-((4-Chlorophenyl)thio)-1-(1,2-dimethyl-1H-indol-3-yl)-2 phenylbut-3-yn-2-ol (59c).


Isolated as a mixture ca. 4:1 of diastereoisomer. Yellow foam; yield = 60%, R_f = 0.3 (hex/EtOAc, 2:1).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 2.02 (m, 3H), 2.78 (s, 1H), 3.07 (s, 1H), 3.56 (s, 3H), 4.62 (s, 1H), 6.84–7.34 (m, 10H), 7.50–7.65 (m, 2H), 8.13 (d, J = 7.9 Hz, 1H).

^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 10.4 (CH_3), 29.8 (CH_3), 62.0 (CH), 76.47 (C), 76.51 (CH), 85.8 (C), 106.7 (C), 108.7 (CH), 119.1 (CH), 121.1 (CH), 122.9 (CH), 126.7 ($2 \times \text{CH}$), 127.8 ($2 \times \text{CH}$), 128.1 (CH), 128.7 ($2 \times \text{CH}$), 131.6 (C), 132.8 (C), 133.2 ($2 \times \text{CH}$), 135.3 (C), 136.4 (C), 137.2 (C), 142.0 (C).

EI-LRMS m/z 259 (100), 287 (10).

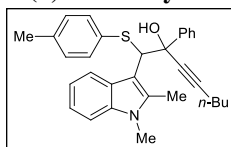
1-(1-Methyl-1*H*-indol-3-yl)-2,4-diphenyl-1-(*p*-tolylthio)but-3-yn-2-ol (59d).

Isolated as a mixture ca. 6:1 of diastereoisomer. White foam; yield = 35%; R_f = 0.20 (hex/EtOAc, 5:1).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 3.20 (s, 1H), 3.76 (s, 3H), 4.87 (s, 1H), 6.83–6.89 (m, 2H), 6.95–7.00 (m, 2H), 7.09–7.20 (m, 2H), 7.21–7.40 (m, 7H), 7.46–7.57 (m, 2H), 7.77–7.83 (m, 2H), 7.84–7.90 (m, 2H).

^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 21.1 (CH_3), 33.1 (CH_3), 59.6 (CH), 77.0 (C), 87.9 (C), 90.7 (C), 109.4 (C), 111.6 (CH), 119.6 (CH), 120.0 (CH), 121.9 (CH), 122.7 (C), 127.0 ($2 \times \text{CH}$), 127.8 ($2 \times \text{CH}$), 128.1 (CH), 128.2 (C), 128.4 ($2 \times \text{CH}$), 128.7 (CH), 129.4 ($2 \times \text{CH}$), 129.6 (CH), 131.6 ($2 \times \text{CH}$), 131.9 ($2 \times \text{CH}$), 132.8 (C), 136.7 (C), 136.8 (C), 142.3 (C).

EI-LRMS m/z 349 (100).

1-(1,2-Dimethyl-1*H*-indol-3-yl)-2-phenyl-1-(*p*-tolylthio)oct-3-yn-2-ol (59e).

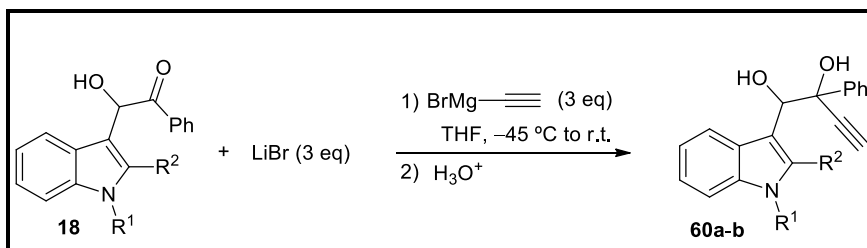
Isolated as a single diastereoisomer. Yellow foam; yield = 40; R_f = 0.3 (hex/EtOAc, 5:1). ^1H NMR was consistent with the formation of rotamers.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 0.92 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 1.27–1.64 (m, 5H), 2.28–2.37 (m, 5H), 3.42–3.47 (s, 5H), 4.18 (s, 1H), 4.47 (s, 1H), 6.93–7.06 (m, 2H), 7.10–7.32 (m, 8H), 7.33–7.45 (m, 2H), 8.30–8.46 (m, 1H).

^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 9.3 (CH_3), 13.8 (CH_3), 19.0 (CH_2), 21.1 (CH_2), 22.2 (CH_3), 29.5 (CH_2), 30.4 (CH_3), 65.7 (CH), 76.4 (C), 82.7 (C), 88.0 (C), 108.2 (C), 108.4 (CH), 118.4 (CH), 120.5 (CH), 123.2 (CH), 126.7 ($2 \times \text{CH}$), 126.8 (C), 127.3 ($2 \times \text{CH}$), 127.4 (CH), 129.6 ($2 \times \text{CH}$), 131.6 ($2 \times \text{CH}$), 133.6 (C), 135.5 (C), 136.8 (C), 137.0 (C), 142.1 (C).

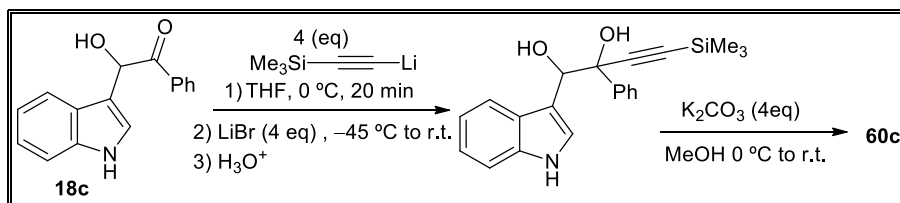
EI-LRMS m/z 467 (M^+ , 1), 280 (100).

HRMS calcd. for $\text{C}_{31}\text{H}_{33}\text{NOS}$, 467.2283; found, 467.2276.

4.3.2 Synthesis of 1,2-Diols 60a-c

General procedure: To a solution of the corresponding acyloins **18** (3 mmol,) and dry LiBr (781.5 mg, 9 mmol), in THF (25 ml), at -45°C , was added ethynylmagnesium bromide (18 ml, 9 mmol, 0.5 M in THF). The resulting mixture was stirred at r.t. until acyloin **18** was consumed as determined by TLC. Then, the reaction was quenched with a saturated NH_4Cl aqueous solution and extracted with CH_2Cl_2 (3×30 ml). The combined

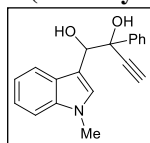
organic layers were dried over anhydrous Na_2SO_4 and concentrated at reduced pressure. The residue was washed with cold Et_2O , and the final products were isolated by simple filtration in pure form.



General procedure Step 1: To a solution of trimethylsilyl acetylene (8 mmol, 4 eq), in THF (50 ml), at 0 °C, was added *n*-BuLi (5 ml, 8 mmol, 1.6 M in hexanes). The solution was stirred at 0 °C for 20 min, then ketone **18c** was added (502.6 mg, 2 mmol) at -45 °C. The resulting mixture was stirred at r.t. until ketone **18c** was consumed as determined by TLC. The reaction was quenched with a saturated NH_4Cl aqueous solution and extracted with EtOAc (3×20 ml). The combined organic layers were dried over anhydrous Na_2SO_4 and concentrated at reduced pressure to obtain the TMS-alkyne alkyne.

General Procedure Step 2: To a solution of K_2CO_3 (1.10 g, 8 mmol) in MeOH at 0 °C was added the TMS-alkyne. The solution was stirred at r.t. until the intermediate alkyne was consumed as determined by TLC. Then the reaction was quenched with a saturated NH_4Cl aqueous solution and extracted with EtOAc (3×15 ml). The combined organic layers were dried over anhydrous Na_2SO_4 and concentrated at reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography using mixtures of hexane and EtOAc as eluents to obtain the product **60c**.

1-(1-Methyl-1H-indol-3-yl)-2-phenylbut-3-yne-1,2-diol (**60a**).



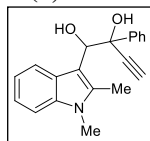
Isolated as a single diastereoisomer. White solid; yield = 60%.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 2.69 (s, 1H), 3.14 (bs, 2H), 3.68 (s, 3H), 5.24 (s, 1H), 6.99–7.12 (m, 2H), 7.18–7.34 (m, 5H), 7.43–7.51 (m, 1H), 7.57–7.67 (m, 2H).

^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 32.8 (CH_3), 75.2 (C), 75.6 (C), 76.5 (CH), 109.2 (CH), 111.3 (C), 119.3 (CH), 119.7 (CH), 121.6 (CH), 126.6 ($2 \times \text{CH}$), 127.5 (C), 127.8 ($2 \times \text{CH}$), 128.0 (CH), 128.3 (CH), 136.4 (C), 140.4 (C).

EI-LRMS m/z 158 (100), 161 (5).

1-(1,2-Dimethyl-1H-indol-3-yl)-2-phenylbut-3-yne-1,2-diol (**60b**).



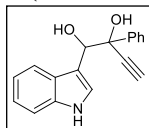
Isolated as a single diastereoisomer. White solid; yield = 65%.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 1.96 (s, 1H), 2.71 (s, 1H), 2.75 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 3.14 (s, 1H), 3.56 (s, 3H), 5.20 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 5.29 (s, 1H), 7.02 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.14 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.20–7.32 (m, 4H), 7.48–7.52 (m, 2H), 7.68 (d, J = 8.0 Hz, 1H).

^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 10.8 (CH_3), 29.5 (CH_3), 75.4 (CH), 77.5 (C), 77.7 (CH), 85.8 (C), 106.8 (C), 108.6 (CH), 119.4 (CH), 120.77 (CH), 120.81 (CH), 126.8 ($2 \times \text{CH}$), 127.0 (C), 127.9 ($2 \times \text{CH}$), 128.1 (CH), 136.3 (C), 136.7 (C), 140.5 (C).

EI-LRMS m/z 296 (100).

1-(1H-Indol-3-yl)-2-phenylbut-3-yne-1,2-diol (**60c**).



Isolated as a single diastereoisomer. White solid; yield = 60%.

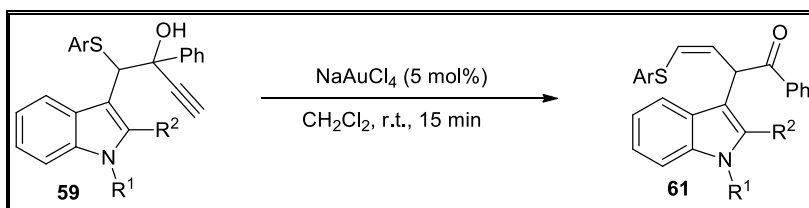
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 2.69 (s, 1H), 2.70–2.75 (m, 1H), 3.06–3.21 (bs, 1H), 5.26 (s, 1H), 6.99–7.10 (m, 2H), 7.12–7.20 (m, 1H), 7.21–7.32 (m, 5H), 7.46–7.52 (m, 1H), 7.54–7.62 (m, 2H), 8.19 (s, 1H).

^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 75.5 (CH), 75.8 (CH), 76.6 (C), 112.2 (CH), 112.7 (C), 119.7 (CH), 119.8 (CH), 122.0 (CH), 124.0 (C), 126.6 ($2 \times \text{CH}$), 127.96 ($2 \times \text{CH}$), 128.2 (CH), 135.6 (C), 140.3 (C).

EI-LRMS m/z 146 (100).

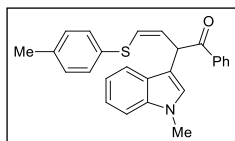
HRMS calcd. for $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{NO}_2$, 277.1103; found, 277.1102.

4.3.3 Synthesis of α -Indolil- α -alkenylacetophenones **61a-c**



NaAuCl_4 (10 mg, 5 mol%) was added to a solution of **59** (0.5 mmol) in CH_2Cl_2 (1 ml) at r.t. The resulting reaction mixture was stirred at r.t. until **59** was consumed as determined by TLC. The reaction was quenched with a saturated NH_4Cl aqueous solution and extracted with CH_2Cl_2 (3×10 ml). The combined organic layers were dried over anhydrous Na_2SO_4 and concentrated at reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography using mixtures of hexane and EtOAc as eluents to obtain the corresponding product **61**.

(Z)-2-(1-Methyl-1H-indol-3-yl)-1-phenyl-4-(p-tolylthio)but-3-en-1-one (**61a**).

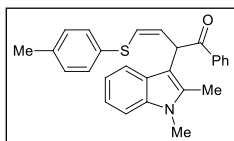


White foam; yield = 77%; R_f = 0.25 (hex/EtOAc, 5:1).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 2.33 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 6.13 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 6.34 (dd, J = 9.1, 0.7 Hz, 1H), 6.41 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 7.11 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.15–7.23 (m, 1H), 7.24–7.31 (m, 4H), 7.36–7.45 (m, 2H), 7.47–7.55 (m, 1H), 7.80–7.87 (m, 1H), 8.06–8.14 (m, 2H).

^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 21.2 (CH_3), 33.0 (CH_3), 44.9 (CH), 109.5 (CH), 111.1 (C), 119.5 (CH), 119.6 (CH), 122.1 (CH), 124.9 (CH), 126.7 (C), 127.4 (CH), 128.7 ($2 \times \text{CH}$), 128.9 ($2 \times \text{CH}$), 129.7 ($2 \times \text{CH}$), 130.0 ($2 \times \text{CH}$), 131.1 (CH), 132.0 (C), 133.1 (CH), 136.4 (C), 136.9 (C), 137.2 (C), 198.3 (C).

EI-LRMS m/z 273 (100).

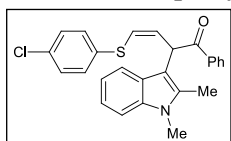
(Z)-2-(1,2-Dimethyl-1H-indol-3-yl)-1-phenyl-4-(p-tolylthio)but-3-en-1-one (61b).

 White foam; yield = 65%; R_f = 0.35 (hex/EtOAc, 5:1).

 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 2.34 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 6.04 (dd, J = 9.2, 2.4 Hz, 1H), 6.36 (dd, J = 9.3, 2.1 Hz, 1H), 6.77 (t, J = 9.2 Hz, 4H), 7.03–7.24 (m, 5H), 7.25–7.40

(m, 4H), 7.42–7.50 (m, 1H), 7.99–8.13 (m, 2H).

 $^{13}\text{C NMR}$ (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 11.1 (CH_3), 21.1 (CH_3), 29.6 (CH_3), 45.4 (CH), 107.7 (C), 108.9 (CH), 118.9 (CH), 119.5 (CH), 121.0 (CH), 124.2 (CH), 126.3 (C), 128.4 ($2 \times \text{CH}$), 128.5 ($2 \times \text{CH}$), 129.5 ($2 \times \text{CH}$), 129.9 ($2 \times \text{CH}$), 130.7 (CH), 132.2 (C), 132.8 (CH), 133.7 (C), 136.7 (C), 136.8 (C), 198.1 (C).

EI-LRMS m/z 200 (100), 305 (15).

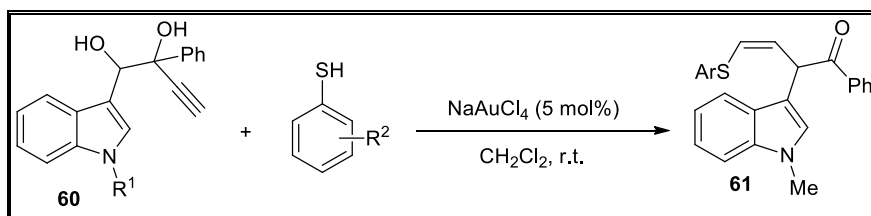
(Z)-4-((4-Chlorophenyl)thio)-2-(1,2-dimethyl-1H-indol-3-yl)-1-phenylbut-3-en-1-one (61c).

 White foam; yield = 70%; R_f = 0.30 (hex/EtOAc, 5:1).

 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 2.49 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 5.99 (dd, J = 9.1, 0.8 Hz, 1H), 6.29 (dd, J = 9.1, 0.8 Hz, 1H), 6.83 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 7.08–7.21 (m, 3H), 7.21–7.24 (m, 3H),

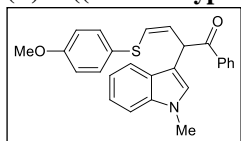
7.25–7.39 (m, 4H), 7.40–7.48 (m, 1H), 7.96–8.02 (m, 2H).

 $^{13}\text{C NMR}$ (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 11.0 (CH_3), 29.7 (CH_3), 45.5 (C), 107.6 (C), 108.9 (CH), 118.9 (CH), 119.7 (CH), 121.1 (CH), 122.4 (CH), 126.3 (C), 128.5 ($2 \times \text{CH}$), 128.6 ($2 \times \text{CH}$), 129.2 ($2 \times \text{CH}$), 130.2 ($2 \times \text{CH}$), 132.5 (C), 132.9 (CH), 133.0 (CH), 133.8 (C), 134.6 (C), 136.6 (C), 136.9 (C), 197.9 (C).

EI-LRMS m/z 287 (100).

4.3.4 Synthesis of α -Indolyl- α -alkenylacetophenones 61f-j


General Procedure: NaAuCl_4 (6 mg, 5 mol%) was added to a solution of diol **60** (0.3 mmol) and the corresponding thiophenol (0.3 mmol) in CH_2Cl_2 (1 ml) at r.t. The resulting reaction mixture was stirred at r.t. until diol **60** was consumed as determined by TLC. The reaction was quenched with NaOH aqueous solution (0.5 M) and extracted with CH_2Cl_2 (3×5 ml). The combined organic layers were dried over anhydrous Na_2SO_4 and concentrated at reduced pressure.

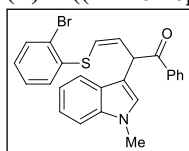
(Z)-4-((4-Methoxyphenyl)thio)-2-(1-methyl-1H-indol-3-yl)-1-phenylbut-3-en-1-one (61g).

White foam; yield = 85%.

¹H NMR (300 MHz, CD₂Cl₂) δ (ppm) = 3.73 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 6.13 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.31–6.45 (m, 2H), 6.83–6.96 (m, 2H), 7.03–7.09 (m, 1H), 7.18 (ddd, J = 8.0, 6.8, 1.4 Hz, 2H), 7.23–7.30 (m, 2H), 7.31–7.60 (m, 4H), 7.84 (dt, J = 7.8, 1.0 Hz, 2H), 8.09–8.18 (m, 1H).

¹³C NMR (75.4 MHz, CD₂Cl₂) δ (ppm) = 33.2 (CH₃), 45.5 (CH₃), 55.9 (CH), 110.0 (CH), 112.2 (C), 115.2 (C), 115.3 (2 \times CH), 119.8 (CH), 119.9 (CH), 122.4 (CH), 126.3 (C), 126.7 (CH), 127.0 (C), 128.0 (CH), 129.1 (2 \times CH), 129.2 (2 \times CH), 130.1 (CH), 132.6 (2 \times CH), 133.1 (C), 133.5 (CH), 136.9 (C), 137.7 (C), 159.8 (C), 198.3 (C).

EI-LRMS m/z 244 (20), 273 (M⁺, 100).

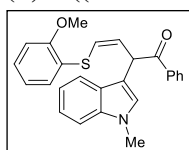
(Z)-4-((2-Bromophenyl)thio)-2-(1-methyl-1H-indol-3-yl)-1-phenylbut-3-en-1-one (61h).

White foam; yield = 60%.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 3.72 (s, 3H), 6.23 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.37 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 6.76 (t, J = 9.4 Hz, 1H), 6.99–7.18 (m, 3H), 7.21–7.37 (m, 4H), 7.41 (at, J = 7.6 Hz, 2H), 7.49–7.66 (m, 2H), 7.78 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.09 (ad, J = 7.5 Hz, 2H).

¹³C NMR (75.4 MHz, CD₂Cl₂) δ (ppm) = 33.3 (CH₃), 45.5 (CH₃), 110.0 (CH), 111.8 (C), 119.6 (CH), 120.0 (CH), 121.8 (CH), 122.5 (CH), 123.2 (C), 126.8 (C), 127.8 (CH), 128.0 (CH), 128.5 (CH), 129.1 (2 \times CH), 129.2 (2 \times CH), 129.4 (CH), 133.4 (CH), 133.6 (CH), 136.1 (CH), 136.7 (C), 137.7 (C), 137.8 (C), 198.0 (C).

EI-LRMS m/z 257 (10), 273 (100).

(Z)-4-((2-Methoxyphenyl)thio)-2-(1-methyl-1H-indol-3-yl)-1-phenylbut-3-en-1-one (61i).

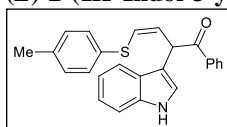
White foam; yield = 77%.

¹H NMR (300 MHz, CD₂Cl₂) δ (ppm) = 3.75 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 6.23 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 6.41 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.58 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 6.78–7.60 (m, 11H), 7.81 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 7.8 Hz, 1H).

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₂) δ (ppm) = 33.3 (CH₃), 45.5 (CH₃), 56.3 (CH), 111.0 (CH), 111.1 (CH), 111.3 (CH), 112.1 (C), 119.77 (CH), 119.84 (CH), 121.7 (CH), 122.4 (CH), 123.4 (C), 127.0 (C), 128.0 (CH), 128.2 (CH), 129.1 (2 \times CH), 129.2 (2 \times CH), 129.8 (CH), 133.0 (CH), 133.5 (CH), 136.9 (C), 137.7 (C), 157.4 (C), 198.3 (C).

EI-LRMS m/z 244 (19), 273 (100).

(Z)-2-(1*H*-Indol-3-yl)-1-phenyl-4-(*p*-tolylthio)but-3-en-1-one (61j).



White foam; yield = 77%.

^1H NMR (300 MHz, CD_2Cl_2) δ (ppm) = 2.34 (s, 3H), 6.12 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.35–6.48 (m, 2H), 7.00–7.62 (m, 12H), 7.79 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.10 (ad, J = 7.3 Hz, 2H), 8.34 (s, 1H).

^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 21.3 (CH_3), 54.7 (CH), 111.9 (CH), 113.7 (C), 119.7 (CH), 120.3 (CH), 122.9 (CH), 123.5 (CH), 125.7 (CH), 126.5 (C), 129.1 ($2 \times \text{CH}$), 129.2 ($2 \times \text{CH}$), 130.1 ($2 \times \text{CH}$), 130.4 ($2 \times \text{CH}$), 130.9 (CH), 132.3 (C), 133.6 (C), 136.9 (C), 137.5 (C), 198.5 (C).